

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 377 839**

51 Int. Cl.:  
**A61K 9/26**

(2006.01)

12

## TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **07744190 .5**

96 Fecha de presentación: **22.05.2007**

97 Número de publicación de la solicitud: **2019669**

97 Fecha de publicación de la solicitud: **04.02.2009**

54 Título: **Preparación oral que compende pioglitazona**

30 Prioridad:  
**23.05.2006 JP 2006143390**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:  
**02.04.2012**

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:  
**02.04.2012**

73 Titular/es:  
**Takeda Pharmaceutical Company Limited  
1-1, Doshomachi 4-chome, Chuo-ku,  
Osaka-shi, Osaka 541-0045, JP**

72 Inventor/es:  
**OKOCHI, Kazuhiro;  
KOYAMA, Hiroyoshi y  
MAEDA, Arisa**

74 Agente/Representante:  
**de Elzaburu Márquez, Alberto**

**ES 2 377 839 T3**

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

**DESCRIPCIÓN**

Preparación oral que comprende pioglitazona.

**5 Campo Técnico**

La presente invención se refiere a una preparación oral que reduce el sabor amargo de pioglitazona o una sal de la misma, que comprende pioglitazona o una sal de la misma y un cloruro de metal alcalino.

**10 Antecedentes de la Invención**

La pioglitazona y una sal de la misma confieren un sabor amargo para las personas que tienen un sentido del gusto normal.

15 Se ha informado de las siguientes preparaciones como preparaciones que enmascaran el sabor desagradable, en particular el sabor desagradable de un ingrediente farmacéutico que tiene sabor amargo.

Una preparación sólida que contiene 1) un componente medicinal básico que tiene un sabor desagradable, 2) un sacárido, 3) un polímero polianiónico, 4) un corrector y 5) carboximetilcelulosa (véase la referencia de patente 1); y

20 una preparación oral que contiene ecabet sódico y un cloruro alcalino como agente enmascarador del sabor amargo (véase la referencia de patente 2).

Referencia de patente 1: WO 02/30400

25

Referencia de patente 2: JP-A-H7-165572

**Descripción de la Invención**

30 Se ha deseado el desarrollo de una preparación oral (específicamente, una preparación sólida) que enmascare suficientemente el sabor amargo de la pioglitazona o una sal de la misma para un producto farmacéutico que tenga un cumplimiento de administración elevado por parte de los pacientes.

35 En particular, debido a que se usa una preparación que se disgrega en la cavidad oral para la administración mediante disgregación intraoral en un tiempo corto, se desea enmascarar suficientemente el sabor amargo de la pioglitazona y de una sal de la misma.

Los presentes inventores han estudiado la formulación de pioglitazona y una sal de la misma que tiene un sabor amargo, y han descubierto que el uso combinado de pioglitazona o una sal de la misma con un cloruro de metal alcalino proporciona una preparación oral que enmascara suficientemente el sabor amargo de la pioglitazona y una sal de la misma. Tal descubrimiento es sorprendente para las personas de experiencia habitual en la técnica. Específicamente, según el descubrimiento de los presentes inventores, los cloruros de metales alcalinos no exhiben un efecto reductor del sabor amargo, por ejemplo, para el hidrocloreto de cefotiam hexetil y el hidrocloreto de fursultiamina que tienen un sabor amargo similar, y exhiben un efecto reductor del sabor amargo extremadamente débil para metformina, y un efecto reductor del sabor amargo especialmente notable para la pioglitazona y una sal de la misma.

45 Por lo tanto, la presente invención proporciona lo siguiente.

50 (1) Una preparación oral con la forma de un comprimido que se disgrega en la cavidad oral que comprende pioglitazona o una sal de la misma, y un cloruro de metal alcalino, en la que el cloruro de metal alcalino está contenido en alrededor de 1 - alrededor de 500 partes en peso respecto de 100 partes en peso de la pioglitazona o una sal de la misma, y el comprimido se disgrega en la cavidad oral en 5 a 90 seg (más adelante en la presente memoria a veces abreviada como la preparación oral de la presente invención).

55 (2) La preparación del punto (1) anteriormente mencionado en la que el cloruro de metal alcalino es cloruro sódico.

(3) La preparación del punto (1) anteriormente mencionado en la que se reduce el sabor amargo de pioglitazona o una sal de la misma.

60 (4) La preparación del punto (1) anteriormente mencionado que comprende partículas revestidas, en la que las partículas que comprenden pioglitazona o una sal de la misma están revestidas con un sacárido.

(5) El uso de un cloruro de metal alcalino para reducir el sabor amargo de pioglitazona o de una sal de la misma.

**Efecto de la Invención**

5 La preparación oral de la presente invención se puede administrar muy fácilmente, ya que el sabor amargo de la pioglitazona y de una sal de la misma se enmascara suficientemente, y, por lo tanto, es útil como producto farmacéutico con un cumplimiento de administración elevado por parte de los pacientes. Además, la preparación oral de la presente invención se puede producir fácilmente combinando pioglitazona o una sal de la misma y un cloruro de metal alcalino.

10 Cuando la preparación oral de la presente invención es una preparación oral que se disgrega rápidamente en la cavidad oral, la preparación es extremadamente útil como un producto farmacéutico con un cumplimiento de administración elevado por parte de los pacientes que tienen dificultades para deglutir agentes farmacéuticos, tales como los ancianos y niños, y similares, ya que el sabor amargo de la pioglitazona y de una sal de la misma se enmascara suficientemente, y la preparación tiene una capacidad de disgregación superior en la cavidad oral. Además, la preparación oral que se disgrega rápidamente en la cavidad oral muestra propiedades superiores de potencia de preparación adecuada, estabilidad de conservación a largo plazo y similares.

15 La presente invención se explica con detalle a continuación.

20 La pioglitazona o una sal de la misma es preferiblemente hidrócloruro de pioglitazona.

La pioglitazona y una sal de la misma se pueden diluir con un diluyente y similares que se usan en general en el campo médico, el campo alimentario y similares.

25 El tamaño mediano de pioglitazona y una sal de la misma es preferiblemente 0,5 a 25  $\mu\text{m}$ , más preferiblemente 1 a 21  $\mu\text{m}$ , en particular preferiblemente 1 a 10  $\mu\text{m}$ . Empleando tal tamaño mediano, se puede obtener una preparación oral de pioglitazona o una sal de la misma, que tiene propiedades de disolución superiores.

30 El tamaño mediano preferible mencionado anteriormente se aplica a pioglitazona o una sal de la misma usada como material de partida para la producción de la preparación oral de la presente invención [que incluye un producto pulverizado obtenido mediante pulverización durante el procedimiento de producción de una preparación oral, un producto pulverizado mixto obtenido mediante pulverización junto con un excipiente (p.ej., celulosa cristalina) y similares]. Es decir, el tamaño mediano de pioglitazona o una sal de la misma puede cambiar durante un procedimiento de producción de la preparación oral de la presente invención, o un procedimiento de conservación de la preparación oral tras la producción, por la coagulación de pioglitazona o una sal de la misma y similares. La pulverización se lleva a cabo mediante el uso de un aparato para formar la preparación tal como un mortero, un molino de chorro, un molino de martillos, un molino cónico (P-3; Showa Kagaku Kikai Kosakusho Co., Ltd.) y similares.

35 En la presente memoria descriptiva, el tamaño mediano significa un tamaño de partícula que las divide en partículas brutas y gránulos finos en un 50% basándose en la distribución en peso o la distribución en número. El tamaño mediano se puede medir, por ejemplo, mediante un aparato de medida de distribución de tamaños de partículas por difracción por láser (p.ej., el aparato de distribución de partículas SYNPAPEC HELOS-RODOS).

40 La dispersibilidad de pioglitazona o una sal de la misma que tiene el tamaño mediano deseado anteriormente mencionado es preferiblemente aquella en la que "no más del 10% de la cantidad total son partículas que tienen no más de 0,1  $\mu\text{m}$ , y no más del 10% de la cantidad total son partículas que tienen no menos de 1000  $\mu\text{m}$ ".

45 Aunque el contenido de pioglitazona o una sal de la misma en la preparación oral de la presente invención varía dependiendo de la forma farmacéutica, la dosis y similares de la preparación oral, cuando la preparación oral es una preparación sólida, en general es de 0,01 - 60 partes en peso, preferiblemente 0,01 - 40 partes en peso, por 100 partes en peso de la preparación oral sólida. Cuando es una preparación líquida, el contenido es en general de 0,01 - 30 partes en peso, más preferiblemente 0,01 - 20 partes en peso, por 100 partes en peso de la preparación oral líquida.

50 El metal alcalino de los "cloruros de metales alcalinos" a usar para la preparación oral de la presente invención es, por ejemplo, litio, sodio, potasio y similares, y el "cloruro de metal alcalino" es preferiblemente cloruro sódico y cloruro potásico, en particular preferiblemente cloruro sódico.

55 El tamaño medio de partícula del "cloruro de metal alcalino" cuando está contenido en una preparación sólida es en general de 0,1 - 1000  $\mu\text{m}$ , preferiblemente 1 - 500  $\mu\text{m}$ , más preferiblemente 5 - 150  $\mu\text{m}$ . El tamaño medio de partícula se mide, por ejemplo, mediante un aparato de medida de distribución de tamaños de partículas por difracción por láser (p.ej., el aparato de distribución de partículas SYNPAPEC HELOS-RODOS). En particular, es preferible un tamaño medio de partícula de no más de 500  $\mu\text{m}$ , ya que el cloruro de metal alcalino no está localizado en la preparación oral de la presente invención, y el sabor amargo de "pioglitazona o una sal de la misma" se puede enmascarar eficazmente y la aspereza del cloruro de metal alcalino no se provoca de manera intraoral durante la administración de la preparación oral de la presente invención.

65

El "cloruro de metal alcalino" a usar en la presente invención se obtiene preferiblemente mediante la pulverización de un "cloruro de metal alcalino" disponible comercialmente.

5 En este caso, la pulverización se lleva a cabo mediante el uso de un aparato para formar la preparación tal como un mortero, un molino de chorro, un molino de martillos, un molino cónico (P-3; Showa Kagaku Kikai Kosakusho Co., Ltd.) y similares.

10 Aunque el contenido de cloruro de metal alcalino en la preparación oral de la presente invención varía dependiendo del tipo y similares del cloruro de metal alcalino, en general es de 0,05 - 40 partes en peso, preferiblemente 0,1 - 30 partes en peso, por 100 partes en peso de la preparación oral sólida. Es 0,05 - 5 partes en peso, preferiblemente 0,05 - 3 partes en peso, por 100 partes en peso de la preparación oral líquida.

15 Además, la cantidad de cloruro de metal alcalino en la preparación oral de la presente invención es preferiblemente 1 - 500 partes en peso, más preferiblemente 2 - 250 partes en peso, por 100 partes en peso de pioglitazona o una sal de la misma.

20 La preparación oral de la presente invención puede contener aditivos usados de manera convencional en el campo técnico de las preparaciones. Como aditivo, por ejemplo, se puede usar un excipiente, disgregante, aglutinante, lubricante, agente colorante, regulador del pH, tensoactivo, estabilizante, corrector, edulcorante, aroma, agente fluidizante, medio líquido y similares. Estos aditivos se usan en una cantidad empleada convencionalmente en el campo técnico de las preparaciones. Además, estos aditivos se pueden usar en una mezcla de dos o más tipos de los mismos en una proporción adecuada.

25 Como excipiente, por ejemplo, se pueden usar sacáridos; celulosa cristalina; almidones tales como almidón de maíz, almidón de patata, almidón de trigo, almidón de arroz, almidón parcialmente pregelatinizado, almidón pregelatinizado, almidón poroso y similares; fosfato cálcico anhidro, carbonato cálcico precipitado, silicato cálcico y celulosa en polvo.

30 0,05 - 40 partes en peso, preferiblemente 0,1 - 30 partes en peso, por 100 partes en peso de la preparación oral sólida. Es 0,05 - 5 partes en peso, preferiblemente 0,05 - 3 partes en peso, por 100 partes en peso de la preparación oral líquida.

35 Además, la cantidad de cloruro de metal alcalino en la preparación oral de la presente invención es preferiblemente 2 - 250 partes en peso, por 100 partes en peso de pioglitazona o una sal de la misma.

40 La preparación oral de la presente invención puede contener aditivos usados de manera convencional en el campo técnico de las preparaciones. Como aditivo, por ejemplo, se puede usar un excipiente, disgregante, aglutinante, lubricante, agente colorante, regulador del pH, tensoactivo, estabilizante, corrector, edulcorante, aroma, agente fluidizante, medio líquido y similares. Estos aditivos se usan en una cantidad empleada convencionalmente en el campo técnico de las preparaciones. Además, estos aditivos se pueden usar en una mezcla de dos o más tipos de los mismos en una proporción adecuada.

45 Como excipiente, por ejemplo, se pueden usar sacáridos; celulosa cristalina; almidones tales como almidón de maíz, almidón de patata, almidón de trigo, almidón de arroz, almidón parcialmente pregelatinizado, almidón pregelatinizado, almidón poroso y similares; fosfato cálcico anhidro, carbonato cálcico precipitado, silicato cálcico y celulosa en polvo.

50 Como sacáridos, por ejemplo, se puede usar un carbohidrato, carbohidrato de almidón, lactosa, miel y alcohol de carbohidrato. Se pueden usar dos o más tipos de estos sacáridos en una mezcla en una proporción adecuada.

Como carbohidrato, por ejemplo, se puede usar sacarosa, glicosil sacarosa [Coupling Sugar (nombre comercial)], fructooligosacárido y palatinosa.

55 Como carbohidrato de almidón, por ejemplo, se puede usar glucosa, maltosa, jarabe de almidón en polvo, jarabe de almidón y fructosa.

25 partes en peso, por 100 partes en peso de la preparación oral.

60 Como disgregante, por ejemplo, se puede usar carboximetilcelulosa, carboximetilcelulosa cálcica (carmelosa cálcica), carboximetil almidón sódico, croscarmelosa sódica, crospovidona [preferiblemente, Kollidon CL, CL-M, CL-F, CL-SF (nombre comercial, BASF JAPAN LTD.); Polyplasdone XL, XL-10, INF-10 (nombre comercial, ISP JAPAN LTD.)], hidroxipropilcelulosa de bajo índice de sustitución [preferiblemente hidroxipropilcelulosa de bajo índice de sustitución que tiene un contenido de grupos hidroxipropoxilo de 5 - 16 %p, tal como LH11, LH21, LH31, LH22, LH32, LH20, LH30, LH32, LH33 (nombre comercial, fabricado por Shin-Etsu Chemical Co., Ltd.) y similares], e hidroxipropil almidón. En particular, es preferible la crospovidona, y son preferibles Kollidon CL, CL-F, CL-SF (nombre comercial, BASF JAPAN LTD.); y Polyplasdone XL (nombre comercial, ISP JAPAN LTD.). Mediante el uso de

crospovidona, se puede obtener una preparación oral superior en cuanto a la una capacidad de disgregación rápida en la cavidad oral.

5 El contenido del disgregante en la preparación oral es, por ejemplo, 0,5 - 25 partes en peso, preferiblemente 1 - 15 partes en peso, por 100 partes en peso de la preparación oral.

10 Como aglutinante, por ejemplo, se puede usar hidroxipropilcelulosa [preferiblemente HPC-SSL, SL, L (nombre comercial, NIPPON SODA CO., LTD.)], hidroxipropilmetilcelulosa, povidona (polivinilpirrolidona) y goma arábiga en polvo. De estos, se prefiere la hidroxipropilcelulosa.

10 Como lubricante, por ejemplo, se puede usar estearato magnésico, estearato cálcico, talco, ésteres de sacarosa de ácidos grasos y estearil fumarato sódico. De estos, se prefiere el estearato magnésico.

15 Como agente colorante, por ejemplo, se pueden usar colorantes alimentarios tales como el amarillo alimentario N° 5 (Sunset Yellow, igual que el amarillo alimentario N° 6 en los EE.UU.), rojo alimentario N° 2, azul alimentario N° 2 y similares, colores similares a los alimentarios y óxido férrico amarillo.

20 Como regulador del pH, por ejemplo, se puede usar citrato, fosfato, carbonato, tartrato, fumarato, acetato y sal de aminoácido.

20 Como tensoactivo, por ejemplo, se puede usar lauril sulfato sódico, polisorbato 80, polioxietilen (160) polioxipropilen (30) glicol, polioxietilen (196) polioxipropilen (67) glicol y aceite de ricino hidrogenado polioxietilenado 60.

25 Como estabilizante, por ejemplo, se puede usar ascorbato sódico, tocoferol, edetato tetrasódico, nicotinamida, ciclo-dextrinas; sales de metales alcalinotérreos (p.ej., carbonato cálcico, hidróxido cálcico, carbonato magnésico, hidróxido magnésico, silicato magnésico, aluminato magnésico) y butilhidroxianisol.

Como corrector, por ejemplo, se puede usar ácido ascórbico, ácido cítrico (anhidro), ácido tartárico y ácido málico.

30 Como edulcorante, por ejemplo, se puede usar aspartamo, acesulfamo potásico, taumatina, sacarina sódica y glicirricinato dipotásico. De estos, se prefiere aspartamo.

Como aroma, por ejemplo, se puede usar mentol, aceite de menta, aceite de limón y vainillina.

35 Como agente fluidizante, por ejemplo, se puede mencionar ácido silícico anhidro ligero y dióxido de silicio hidratado. En este caso, el ácido silícico anhidro ligero puede ser cualquiera que contenga dióxido de silicio hidratado ( $\text{SiO}_2 \cdot n\text{H}_2\text{O}$ ) (n es un número entero) como componente principal y, como ejemplos concretos de los mismos, se puede usar Sylysia 320 (nombre comercial, FUJI SILYSIA CHEMICAL LTD.), AEROSIL 200 (nombre comercial, NIPPON AEROSIL CO., LTD.) y similares.

40 Como medio líquido se puede usar agua, etanol, macrogol 400, propilen glicol, glicerol, glicerina concentrada y similares.

45 Cuando los aditivos diversos anteriormente mencionados son sólidos, el tamaño de partícula de los aditivos es preferiblemente no más de 500  $\mu\text{m}$ , lo cual no provoca fácilmente aspereza en la cavidad oral.

50 Como forma farmacéutica de la preparación oral de la presente invención, por ejemplo, se pueden mencionar las preparaciones sólidas y las preparaciones líquidas. Como preparaciones sólidas, por ejemplo, se pueden mencionar comprimidos, cápsulas, polvos, gránulos, trociscos y similares. De estas, se prefieren los comprimidos.

50 La forma de la preparación oral no está limitada en particular, y puede ser cualquiera de redonda, ovalada, toroidal, oblonga y similares.

55 La preparación oral se puede revestir con un agente de revestimiento, y puede tener una marca y letras para la identificación, y además una estría para su partición.

60 Como base de revestimiento, por ejemplo, se puede usar una base de revestimiento de carbohidrato, base de revestimiento de película hidrosoluble, base de revestimiento de película entérica, base de revestimiento de película de liberación sostenida y similares.

60 Como base de revestimiento de carbohidrato, se usa sacarosa y uno o más tipos seleccionados de talco, carbonato cálcico precipitado, gelatina, goma arábiga, pululano, cera de carnauba y similares se pueden usar en combinación.

65 Como base de revestimiento de película hidrosoluble, por ejemplo, se pueden usar polímeros de celulosa tales como hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, hidroxietilcelulosa, metilhidroxietilcelulosa y similares; polímeros sintéticos tales como polivinilacetato dietilaminoacetato, copolímero E de metacrilato de aminoalquilo [Eudragit E

(nombre comercial)], polivinilpirrolidona y similares; polisacáridos tales como pululano y similares; y similares.

5 Como base de revestimiento de película entérica, por ejemplo, se pueden usar polímeros de celulosa tales como ftalato de hidroxipropilmetilcelulosa, acetatosuccinato de hidroxipropilmetilcelulosa, carboximetilcelulosa, acetato ftalato de celulosa y similares; polímeros de ácido acrílico tales como copolímero L de ácido metacrílico [Eudragit L (nombre comercial)], copolímero LD de ácido metacrílico [Eudragit L-30D55 (nombre comercial)], copolímero S de ácido metacrílico [Eudragit S (nombre comercial)] y similares; sustancias naturales tales como Shellac y similares; y similares.

10 Como base de revestimiento de película de liberación sostenida, por ejemplo, se pueden usar polímeros de celulosa tales como etilcelulosa, acetato de celulosa y similares; polímeros de ácido acrílico tales como copolímero RS de metacrilato de aminoalquilo [Eudragit RS (nombre comercial)], suspensión de copolímero de acrilato de etilo-metacrilato de metilo [Eudragit NE (nombre comercial)] y similares; y similares.

15 Se pueden usar dos o más tipos de las bases de revestimiento anteriormente mencionadas en una mezcla en una proporción adecuada. Además, también se puede usar un aditivo de revestimiento durante el revestimiento.

20 Como aditivo de revestimiento, por ejemplo, se pueden usar agentes de enmascaramiento ligeros y/o agentes colorantes tales como óxido de titanio, talco, óxido férrico y similares; plastificantes tales como polietilén glicol, citrato de trietilo, aceite de ricino, polisorbatos y similares; ácidos orgánicos tales como ácido cítrico, ácido tartárico, ácido málico, ácido ascórbico y similares; y similares.

Como preparación líquida, se puede usar un líquido, suspensión, jarabe, inyección y similares.

25 La preparación oral de la presente invención se puede producir mediante el uso de los diversos aditivos anteriormente mencionados según un método usado de manera convencional en el campo técnico de las preparaciones.

30 De manera específica, la preparación oral de la presente invención se puede producir mezclando pioglitazona o una sal de la misma, y un cloruro de metal alcalino con los diversos aditivos anteriormente mencionados y, cuando sea necesario, moldeando por compresión la mezcla.

35 La mezcla (que incluye granulación, secado, molienda y similares) se lleva a cabo, por ejemplo, mediante el uso de un aparato para formar la preparación tal como un mezclador en V, un mezclador giratorio, un granulador por agitación a velocidad elevada (FM-VG-10; POWREX CORPORATION), un amasador redondo (Hata Tekkosho, Co., Ltd.), un secador de granulación en lecho fluidizado (LAB-1, FD-3S, FD-3SN; POWREX CORPORATION), un secador de caja aspirante (Kusunoki Machinery Co., Ltd.), un molino cónico (P-3; Showa Kagaku Kikai Kosakusho Co., Ltd.) y similares.

40 El moldeo por compresión se lleva a cabo, por ejemplo, aplicando en general un punzón a una presión de 3 - 35 kN/cm<sup>2</sup> mediante el uso de un aparato de producción de comprimidos de punzón simple (KIKUSUI SEISAKUSHO LTD.), un aparato de producción de comprimidos rotatorio (KIKUSUI SEISAKUSHO LTD.), Auto-graph (Shimadzu Corporation) y similares.

45 La preparación oral de la presente invención es preferiblemente una preparación sólida que se disgrega rápidamente en la cavidad oral (preferiblemente un comprimido que se disgrega en la cavidad oral). En este caso, la propiedad de "disgregarse rápidamente en la cavidad oral" significa la disgregación de una preparación sólida en la cavidad oral en un tiempo corto (p.ej., 5 - 90 seg). Aunque el tiempo de disgregación en la cavidad oral de la preparación sólida que se disgrega rápidamente en la cavidad oral (tiempo necesario para que una preparación sólida se disgregue completamente con la saliva en la cavidad oral de hombres y mujeres sanos) varía dependiendo de la forma farmacéutica, el tamaño, y similares, de la preparación sólida, cuando la preparación sólida es un comprimido, es, por ejemplo, en general de alrededor de 5 - 90 seg, preferiblemente 5 - 60 seg, más preferiblemente 5 - 30 seg.

50 La preparación sólida que se disgrega rápidamente en la cavidad oral es útil para la profilaxis o el tratamiento de diversas enfermedades como una preparación que se administra fácilmente a pacientes que tienen dificultades para deglutir los agentes farmacéuticos, tales como ancianos y niños, o una preparación segura para adultos en general en un momento de urgencia.

55 La dureza de la preparación oral de la presente invención (valor de la medida mediante un durómetro de comprimidos) es preferiblemente de alrededor de 15 - 200 N, más preferiblemente 15 - 150 N.

60 Los ejemplos preferibles específicos de la preparación oral de la presente invención incluyen la preparación (1) y preparación (2) siguientes.

Preparación (1):

65 Una preparación oral que comprende pioglitazona o una sal de la misma, y un cloruro de metal alcalino, que com-

prende partículas revestidas, en la que las partículas que comprenden pioglitazona o una sal de la misma están revestidas con un sacárido.

5 Es decir, la preparación (1) es, de las preparaciones orales de la presente invención, una preparación en la que la pioglitazona o una sal de la misma contenida en la preparación oral está presente en el amasador redondo (Hata Tekkosho, Co., Ltd.), un secador de granulación en lecho fluidizado (LAB-1, FD-3S, FD-3SN; POWREX CORPORATION), un secador de caja aspirante (Kusunoki Machinery Co., Ltd.), un molino cónico (P-3; Showa Kagaku Kikai Kosakusho Co., Ltd.) y similares.

10 El moldeo por compresión se lleva a cabo, por ejemplo, aplicando en general un punzón a una presión de 3 - 35 kN/cm<sup>2</sup> mediante el uso de un aparato de producción de comprimidos de punzón simple (KIKUSUI SEISAKUSHO LTD.), un aparato de producción de comprimidos rotatorio (KIKUSUI SEISAKUSHO LTD.), Auto-graph (Shimadzu Corporation) y similares.

15 La preparación oral de la presente invención es un comprimido que se disgrega en la cavidad oral. En este caso, la propiedad de "disgregarse rápidamente en la cavidad oral" significa la disgregación de una preparación sólida en la cavidad oral en un tiempo corto de 5 - 90 seg. Aunque el tiempo de disgregación en la cavidad oral de la preparación sólida que se disgrega rápidamente en la cavidad oral (tiempo necesario para que una preparación sólida se disgregue completamente con la saliva en la cavidad oral de hombres y mujeres sanos) varía dependiendo de la forma farmacéutica, el tamaño, y similares, de la preparación sólida, cuando la preparación sólida es un comprimido, es preferiblemente 5 - 60 seg, más preferiblemente 5 - 30 seg.

20 La preparación sólida que se disgrega rápidamente en la cavidad oral es útil para la profilaxis o el tratamiento de diversas enfermedades como una preparación que se administra fácilmente a pacientes que tienen dificultades para deglutir los agentes farmacéuticos, tales como ancianos y niños, o una preparación segura para adultos en general en un momento de urgencia.

25 La dureza de la preparación oral de la presente invención (valor de la medida mediante un durómetro de comprimidos) es preferiblemente de alrededor de 15 - 200 N, más preferiblemente 15 - 150 N.

30 (preferiblemente hidroxipropilcelulosa), y opcionalmente además que contiene un agente colorante (preferiblemente óxido férrico amarillo).

35 Las partículas de la presente invención son más preferiblemente un producto de granulación obtenido granulando pioglitazona o una sal de la misma (preferiblemente hidrócloruro de pioglitazona), un excipiente (preferiblemente celulosa cristalina y lactosa) y un disgregante (preferiblemente carboximetilcelulosa cálcica) con una dispersión en un disolvente de un aglutinante (preferiblemente hidroxipropilcelulosa) y un agente colorante (preferiblemente óxido férrico amarillo); El agente colorante se puede omitir del producto de granulación.

40 La dispersión anteriormente mencionada puede ser cualquiera de una disolución y una suspensión, y la "dispersión" en la presente memoria descriptiva abarca tanto la disolución como la suspensión.

45 Las "partículas revestidas en las que las partículas que comprenden pioglitazona o una sal de la misma están revestidas con un sacárido" (a veces abreviadas como "las partículas revestidas de la presente invención" en la presente memoria descriptiva) contenidas en la preparación (1) se pueden producir revistiendo las partículas de la presente invención con un sacárido junto con un aditivo, según sea necesario.

50 El aditivo es preferiblemente un aglutinante (p.ej., hidroxipropilcelulosa), un agente colorante (p.ej., óxido férrico amarillo) y similares.

55 Las partículas revestidas de la presente invención incluyen no solamente partículas revestidas en las que las partículas de la presente invención están completamente (100% del área superficial total de las partículas de la presente invención) revestidas con un sacárido, sino también partículas revestidas en las que las partículas de la presente invención están parcialmente (no menos del 30%, preferiblemente no menos del 50%, del área superficial total de las partículas de la presente invención) revestidas con un sacárido.

El contenido de las partículas revestidas de la presente invención en la preparación (1) es, por ejemplo, 1 - 100 partes en peso, preferiblemente 5 - 90 partes en peso, por 100 partes en peso de la preparación (1).

60 Las partículas revestidas de la presente invención son preferiblemente partículas revestidas que consisten en pioglitazona o una sal de la misma (preferiblemente hidrócloruro de pioglitazona), un excipiente (preferiblemente celulosa cristalina y lactosa), un disgregante (preferiblemente carboximetilcelulosa cálcica), un aglutinante (preferiblemente hidroxipropilcelulosa) y un sacárido (preferiblemente lactosa), y opcionalmente que contienen además un agente colorante (preferiblemente óxido férrico amarillo).

65 Las partículas revestidas de la presente invención son más preferiblemente

1) un producto de granulación obtenido granulando pioglitazona o una sal de la misma (preferiblemente hidrocloreto de pioglitazona), un excipiente (preferiblemente celulosa cristalina y lactosa) y un disgregante (preferiblemente carboximetilcelulosa cálcica) con una dispersión en un disolvente (preferiblemente agua) de un sacárido (preferiblemente lactosa), un aglutinante (preferiblemente hidroxipropilcelulosa) y un agente colorante (preferiblemente óxido férrico amarillo);

2) un producto de granulación obtenido granulando pioglitazona o una sal de la misma (preferiblemente hidrocloreto de pioglitazona), un excipiente (preferiblemente celulosa cristalina y lactosa) y un disgregante (preferiblemente carboximetilcelulosa cálcica) sucesivamente con una dispersión en un disolvente (preferiblemente agua) de un aglutinante (preferiblemente hidroxipropilcelulosa) y un agente colorante (preferiblemente óxido férrico amarillo) y una dispersión de un disolvente (preferiblemente agua) de un aglutinante (preferiblemente hidroxipropilcelulosa) y un sacárido (preferiblemente lactosa);

3) un producto de granulación obtenido granulando pioglitazona o una sal de la misma (preferiblemente hidrocloreto de pioglitazona), un excipiente (preferiblemente celulosa cristalina y lactosa) y un disgregante (preferiblemente carboximetilcelulosa cálcica) con una dispersión en un disolvente (preferiblemente agua) de un aglutinante (preferiblemente hidroxipropilcelulosa) y un agente colorante (preferiblemente óxido férrico amarillo), y revistiendo el producto de granulación obtenido con un sacárido (preferiblemente lactosa); y similares.

El agente colorante se puede omitir en el producto de granulación del punto 1) anteriormente mencionado, el producto de granulación del punto 2) anteriormente mencionado, y las partículas revestidas del punto 3) anteriormente mencionado.

La preparación (1) se puede producir mezclando las partículas revestidas de la presente invención con un aditivo según sea necesario, y moldeando por compresión la mezcla según sea necesario.

El aditivo es preferiblemente un excipiente (p.ej., celulosa cristalina y manitol), un disgregante (p.ej., crospovidona), un edulcorante (p.ej., aspartamo), un lubricante (p.ej., estearato magnésico), un agente colorante (p.ej., óxido férrico amarillo), y similares.

La preparación (1) es preferiblemente una preparación sólida que consiste en pioglitazona o una sal de la misma (preferiblemente hidrocloreto de pioglitazona), un cloruro de metal alcalino (preferiblemente cloruro sódico), un excipiente (preferiblemente celulosa cristalina, lactosa y manitol), un disgregante (preferiblemente carboximetilcelulosa cálcica y crospovidona), un aglutinante (preferiblemente hidroxipropilcelulosa), un sacárido (preferiblemente lactosa) y un lubricante (preferiblemente estearato magnésico), y opcionalmente que contiene además un agente colorante (preferiblemente óxido férrico amarillo) y/o un edulcorante (preferiblemente aspartamo).

La preparación (1) es más preferiblemente una preparación sólida (preferiblemente un comprimido) obtenida mezclando un miembro seleccionado del producto de granulación del punto 1) anteriormente mencionado, el producto de granulación del punto 2) anteriormente mencionado y las partículas revestidas del punto 3) anteriormente mencionado, con un cloruro de metal alcalino (preferiblemente cloruro sódico), un excipiente (preferiblemente celulosa cristalina y manitol), un disgregante (preferiblemente crospovidona), un edulcorante (preferiblemente aspartamo), un lubricante (preferiblemente estearato magnésico) y un agente colorante (preferiblemente óxido férrico amarillo), y moldeando por compresión (preferiblemente formando comprimidos) la mezcla obtenida. El edulcorante y/o el agente colorante se pueden omitir en la preparación sólida.

Preparación (2):

Una preparación sólida que consiste en pioglitazona o una sal de la misma (preferiblemente hidrocloreto de pioglitazona), cloruro de metal alcalino (preferiblemente cloruro sódico), un excipiente (preferiblemente celulosa cristalina y manitol), un disgregante (preferiblemente crospovidona), un aglutinante (preferiblemente hidroxipropilcelulosa), un sacárido (preferiblemente lactosa) y un lubricante (preferiblemente estearato magnésico), y opcionalmente que contiene además un agente colorante (preferiblemente óxido férrico amarillo).

La preparación (2) es preferiblemente una preparación sólida (preferiblemente un comprimido) obtenida granulando pioglitazona o una sal de la misma (preferiblemente hidrocloreto de pioglitazona), un excipiente (preferiblemente celulosa cristalina y manitol) y un disgregante (preferiblemente crospovidona) con una dispersión en un disolvente (preferiblemente agua) de un cloruro de metal alcalino (preferiblemente cloruro sódico) y un agente colorante (preferiblemente óxido férrico amarillo), mezclando el producto de granulación obtenido, un sacárido (preferiblemente lactosa) y un lubricante (preferiblemente estearato magnésico), y moldeando por compresión (preferiblemente formando comprimidos) la mezcla obtenida. El agente colorante se puede omitir en la preparación sólida.

En la presente memoria descriptiva, las "partículas" significan aquellas que tienen una forma y tamaño casi uniformes proporcionadas granulando un material de partida tal como un material pulverulento, sólido, líquido o fundido, y similares, mediante un método de granulación en húmedo, un método de granulación en seco o un método de granulación en caliente. Como "partículas" se pueden mencionar, por ejemplo, polvos, gránulos finos y gránulos. Estas

tienen preferiblemente el tamaño de partícula definido en la 14ª edición de la Farmacopea Japonesa.

Es decir, en un ensayo del tamaño de partícula de una preparación, el tamaño de las partículas del polvo es preferiblemente aquel en el que "toda la cantidad pasa a través de un tamiz nº 18 (850 µm) y no más del 5% de la cantidad total permanece en un tamiz nº 30 (500 µm)", el tamaño de partícula de los gránulos finos preferiblemente está dentro del intervalo anteriormente mencionado del tamaño de partícula del polvo, aquel en el que "no más del 10% de la cantidad total pasa a través de un tamiz nº 200 (75 µm)", y el tamaño de partícula de los gránulos es preferiblemente aquel en el que "la cantidad total pasa a través de un tamiz nº 10 (1700 µm), no más del 5% de la cantidad total permanece en un tamiz nº 12 (1400 µm), y no más del 15% de la cantidad total pasa a través de un tamiz nº 42 (355 µm)".

En la presente memoria descriptiva, el tamaño medio de partícula de la "partícula" es en general de 44 - 2000 µm, preferiblemente 75 - 1000 µm. Tal como se usa en la presente memoria, el tamaño medio de partícula es un valor medido, por ejemplo, mediante un aparato de distribución de partículas por difracción por láser (p.ej., el aparato de distribución de partículas SYNPA TEC HELOS-RODOS).

Las "partículas" en la presente memoria descriptiva pueden mostrar una forma y tamaño diferentes durante el procedimiento de preparación (p.ej., la etapa de moldeo por compresión) de la preparación oral de la presente invención.

De las preparaciones orales de la presente invención, la preparación (1) anteriormente mencionada, en particular la preparación (1) que contiene el producto de granulación del punto 2) anteriormente mencionado o las partículas revestidas del punto 3) anteriormente mencionado, es preferible debido a que proporciona efectos superiores de estabilidad de conservación y ausencia de cambios con el transcurso del tiempo en la calidad de la preparación (p.ej., decoloración; cambios con el transcurso del tiempo en las propiedades de disolución de pioglitazona o una sal de la misma).

Además, debido a que la preparación (1) muestra una capacidad superior de producción, tal como la ausencia de unión a un punzón o troquel durante la formación de comprimidos y similares, es adecuada para la producción industrial.

Además, la preparación (1) muestra una propiedad superior, ya que su comportamiento de disolución de pioglitazona o una sal de la misma produce solamente una pequeña variación entre las preparaciones respectivas (p.ej., comprimidos plurales).

La preparación oral de la presente invención se puede administrar con seguridad de manera oral a un mamífero (p.ej., ratón, rata, conejo, gato, perro, ganado bovino, caballo, mono, ser humano).

Aunque la dosis de la preparación oral de la presente invención varía dependiendo del objetivo de la administración, la gravedad de la enfermedad y similares, se puede seleccionar del intervalo que proporciona la cantidad eficaz de pioglitazona o una sal de la misma. La dosis de la preparación oral de la presente invención, por ejemplo, es en general 7,5 - 60 mg/día, preferiblemente 15 - 60 mg/día, de pioglitazona para un adulto (peso corporal de 60 kg), que se puede administrar en 2 - 3 porciones al día.

Cuando la preparación oral de la presente invención es una preparación sólida que se disgrega en la cavidad oral (preferiblemente un comprimido disgregable oralmente), la preparación sólida se puede administrar sin agua, o con una cantidad adecuada de agua. Además, la preparación sólida también se puede administrar sin disgregación en la cavidad oral.

La preparación oral de la presente invención es útil, por ejemplo, como agente para la profilaxis o el tratamiento de enfermedades tales como diabetes (p.ej., diabetes tipo-1, diabetes tipo-2, diabetes gestacional), hiperlipidemia (p.ej., hipertrigliceridemia, hipercolesterolemia, hipo-HDL-colesterolemia, hiperlipidemia postprandial), tolerancia alterada a la glucosa (IGT), complicaciones diabéticas [p.ej., neuropatía, nefropatía, retinopatía, cataratas, macroangiopatía, osteopenia, coma diabético hiperosmolar, infecciones (p.ej., infección respiratoria, infección del tracto urinario, infección gastrointestinal, infecciones del tejido blando dérmico, infección de extremidades inferiores), gangrena diabética, xerostomía, hipoacusia, trastorno cerebrovascular, trastorno de la circulación sanguínea periférica, etc.], obesidad, osteoporosis, caquexia (p.ej., carcinoquexia, caquexia tuberculosa, caquexia diabética, caquexia hemopática, caquexia endocrinopática, caquexia infecciosa o caquexia inducida por el síndrome de inmunodeficiencia adquirida), hígado graso, hipertensión, síndrome de ovario poliquístico, enfermedad renal (p.ej., nefropatía diabética, glomerulonefritis, glomeruloesclerosis, síndrome nefrótico, nefroesclerosis hipertensiva, trastorno renal terminal), distrofia muscular, infarto de miocardio, angina de pecho, trastorno cerebrovascular (p.ej., infarto cerebral, apoplejía cerebral), síndrome de resistencia a la insulina, Síndrome X, síndrome dismetabólico, hiperinsulinemia, trastorno sensorial inducido por hiperinsulinemia, tumor (p.ej., leucemia, cáncer de mama, cáncer de próstata, cáncer de piel), síndrome de colon irritable, diarrea aguda o crónica, enfermedad inflamatoria [p.ej., enfermedad de Alzheimer, reumatismo articular crónico, espondilitis deformante, osteoartritis, lumbago, gota, inflamación postoperatoria o traumática, regresión de la hinchazón, neuralgia, faringolaringitis, cistitis, hepatitis (lo que incluye la esteatohepatitis no alcohólica), neumonía, pancreatitis, colitis inflamatoria, colitis ulcerosa], síndrome de obesidad visceral, arterioesclerosis.

rosis (p.ej., aterosclerosis), esclerosis múltiple, septicemia, psoriasis, enfermedad de Parkinson, dermatitis atópica y similares; o la prevención secundaria de las diversas enfermedades anteriormente mencionadas (p.ej., prevención secundaria de un suceso cardiovascular tal como infarto de miocardio y similares) y la supresión de su progresión (p.ej., la supresión de la progresión de la tolerancia alterada a la glucosa hasta la diabetes, la supresión de la progresión hasta la arterioesclerosis en los pacientes de diabetes).

La preparación oral de la presente invención se puede usar en combinación con un ingrediente activo distinto de pioglitazona o una sal de la misma (más adelante en la presente memoria abreviado a veces como componente concomitante). En este caso, el momento de la administración de pioglitazona o una sal de la misma y de ese componente concomitante no está limitado, y se pueden administrar simultáneamente o de una manera escalonada al sujeto de la administración. Además, la preparación oral de la presente invención y el componente concomitante se pueden administrar a un sujeto de administración en forma de dos tipos de preparaciones, y cada una contiene el ingrediente activo, o una única preparación que contiene los dos ingredientes activos.

La dosis del componente concomitante se puede determinar de manera adecuada basándose en la dosis empleada clínicamente.

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

Como componente concomitante para la preparación oral de la presente invención, por ejemplo, se puede mencionar un fármaco terapéutico para la diabetes (lo que excluye la pioglitazona o una sal de la misma), fármaco terapéutico para las complicaciones diabéticas, fármaco terapéutico para la hiperlipidemia, fármaco antihipertensivo, fármaco antiobesidad, fármaco diurético, fármaco antitrombótico y similares. Estos ingredientes activos pueden ser compuestos de peso molecular bajo, o proteínas, polipéptidos, anticuerpos, vacunas de peso molecular elevado, y similares. Además, se pueden usar dos o más tipos de los ingredientes activos en una mezcla en una proporción adecuada.

Como fármacos terapéuticos para diabetes se pueden mencionar, por ejemplo, preparaciones de insulina [p.ej., preparaciones de insulina animal extraídas del páncreas de ganado bovino, cerdos; preparaciones de insulina humana sintetizada mediante ingeniería genética con el uso de *Escherichia coli* o levaduras; zinc-insulina; protamina-zinc-insulina; fragmentos o derivados de insulina (p.ej., INS-1)], inhibidores de la  $\alpha$ -glucosidasa (p.ej., voglibosa, acarbosa, miglitol, emiglitato), biguanidas [p.ej., fenformina, metformina, buformina o una sal de las mismas (p.ej., hidrocloreto, fumarato, succinato)], sensibilizantes a insulina (lo que excluye la pioglitazona y una sal de la misma) (p.ej., rosiglitazona o una sal de la misma (preferiblemente maleato), reglinoxano, netoglitazona, rivoglitazona, FK-614, el compuesto descrito en el documento WO01/38325, tesaglitazar, ragaglitazar, muraglitazar, edaglitazona, naveglitazar, metaglidase, LY-510929, balaglitazona, T-131 o una sal de la misma, THR-0921), secretagogos de insulina [p.ej., sulfonilureas (p.ej., tolbutamida, glibenclamida, gliclazida, clorpropamida, tolazamida, acetohexamida, gliclopiramida, glimepirida, glipizida, glibuzol), secretagogos de insulina que no son sulfonilureas (p.ej., repaglinida, nateglinida, mitiglinida o un hidrato de una sal de calcio de las mismas)], agonistas de los receptores de GLP-1 [p.ej., GLP-1, agente GLP-1MR, NN-2211, exendina-4, BIM-51077, Aib(8,35)hGLP-1(7,37)NH<sub>2</sub>, CJC-1131], inhibidores de la dipeptidil-peptidasa IV (p.ej., vildagliptina, saxagliptina, NVP-DPP-278, PT-100, NVP-DPP-728, P32/98, P93/01, TS-021, sitagliptina, denagliptina, T-6666), agonistas de  $\beta$ 3 (p.ej., AJ-9677), agonistas de amilina (p.ej., pramlintida), inhibidores de la fosfotirosina fosfatasa (p.ej., vanadato sódico), inhibidores de la gluconeogénesis (p.ej., inhibidor de la glucógeno fosforilasa, inhibidor de la glucosa-6-fosfatasa, antagonista de glucagón), inhibidores de SGLUT (co-transportador de sodio-glucosa) (p.ej., T-1095), inhibidores de la 11 $\beta$ -hidroxiesteroide deshidrogenasa (p.ej., BVT-3498), adiponectina o agonistas de la misma, inhibidores de IKK (p.ej., AS-2868), fármacos que mejoran la resistencia a leptina, agonistas de los receptores de somatostatina (p.ej., los compuestos descritos en los documentos WO01/25228, WO03/42204, WO98/44921, WO98/45285, WO99/22735), activadores de la glucoquinasa (p.ej., Ro-28-1675), agonista de GPR40, GIP (péptido insulínico dependiente de glucosa) y similares.

Como fármacos terapéuticos para las complicaciones diabéticas se pueden mencionar, por ejemplo, los inhibidores de la aldosa reductasa (p.ej., tolrestat, epalrestat, zenarestat, zopolrestat, minalrestat, fidarestat, CT-112, ranirestat), factores neurotróficos (p.ej., NGF, NT-3, BDNF), promotores de la producción-secreción de factores neurotróficos [p.ej., los promotores de la producción-secreción de neurotrofina descritos en el documento WO01/14372 (p.ej., 4-(4-clorofenil)-2-(2-metil-1-imidazolil)-5-(3-(2-metilfenoxi)propil)oxazol)], inhibidores de PKC (p.ej., mesilato de ruboxitaurina), inhibidores de AGE (p.ej., ALT946, pimagedina, piratoxantina, bromuro de N-fenaciltiazolio (ALT766), EXO-226, ALT-711, piridorina, piridoxamina), agentes de captación de oxígeno activo (p.ej., ácido tióctico), vasodilatadores cerebrales (p.ej., tiapurida, mexiletina), agonistas de receptores de somatostatina (p.ej., BIM23190) e inhibidores de la quinasa 1 reguladora de la señal de apoptosis (ASK-1).

Como fármacos terapéuticos para la hiperlipidemia se pueden mencionar, por ejemplo, los inhibidores de la HMG-

5 CoA reductasa (p.ej., pravastatina, simvastatina, lovastatina, atorvastatina, fluvastatina, lipantil, itavastatina, rosuvastatina o una sal de los mismos (p.ej., sal de sodio, sal de calcio)), compuestos de fibratos (p.ej., bezafibrato, beclobrato, binifibrato, ciprofibrato, clinofibrato, clofibrato, ácido clofíbrico, etofibrato, fenofibrato, gemfibrozil, nicofibrato, pirifibrato, ronifibrato, simfibrato, teofibrato), inhibidores de la escualeno sintasa (p.ej., los compuestos descritos en el documento WO97/10224, por ejemplo, ácido 1-[[[(3R,5S)-1-(3-acetoxi-2,2-dimetilpropil)-7-cloro-5-(2,3-dimetoxifenil)-2-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-4,1-benzooxazepin-3-il]acetil]piperidin-4-acético), inhibidores de ACAT (p.ej., avasimiba, eflucimiba), resinas de intercambio aniónico (p.ej., colestiramina), probucol, fármacos de ácido nicotínico (p.ej., nicomol, niceritrol), icosapentato de etilo, fitosterol (p.ej., soisterol,  $\gamma$ -orizanol) y similares.

10 Como fármacos antihipertensivos se pueden mencionar, por ejemplo, los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (p.ej., captopril, enalapril, delapril), antagonistas de angiotensina II (p.ej., candesartan, cilexetil, losartan, eprosartan, valsartan, telmisartan, irbesartan, tasosartan, olmesartan, medoxomil, ácido 1-[[[2'-(2,5-dihidro-5-oxo-4H-1,2,4-oxadiazol-3-il)bifenil-4-il]metil-2-etoxi-1H-bencimidazol-7-carboxílico), antagonistas de calcio (p.ej., manidipina, nifedipina, nocardipina, amlodipina, efonidipina), agentes de apertura de canales de potasio (p.ej., levcromakalim, L-27152, AL0671, NIP-121), clonidina, y similares.

15 Como fármacos antiobesidad, por ejemplo, se puede mencionar un fármaco antiobesidad que actúa en el sistema nervioso central [p.ej., dexfenfluramina, fenfluramina, fentermina, sibutramina, anfepramona, dexanfetamina, mazindol, fenilpropanolamina, clobenzorex; antagonistas de los receptores de MCH (p.ej., SB-568849; SNAP-7941; los compuestos descritos en los documentos WO01/82925 y WO01/87834); antagonistas del neuropéptido Y (p.ej., CP-422935); antagonistas de los receptores cannabinoides (p.ej., SR-141716, SR-147778); antagonista de grelina; inhibidores de la  $11\beta$ -hidroxiesteroide deshidrogenasa (p.ej., BVT-3498)], inhibidores de la lipasa pancreática [p.ej., orlistat, cetilistat (ATL-962)], agonistas de  $\beta 3$  (p.ej., AJ-9677), péptidos anorexígenos [p.ej., leptina, CNTF (factor neurotrófico ciliar)], agonistas de colecistoquinina (p.ej., lintript, FPL-15849), detergentes alimentarios (p.ej., P-57) y similares.

20 Como fármacos diuréticos se pueden mencionar, por ejemplo, los derivados de xantina (p.ej., salicilato de teobromina y sodio, salicilato de teobromina y calcio), preparaciones de tiazida (p.ej., etiazida, ciclopentiazida, triclorometiazida, hidroclorotiazida, hidroflumetiazida, bencilhidroclorotiazida, penflutizida, politiazida, meticlotiazida), preparaciones de antialdosterona (p.ej., spironolactona, triamtereno), inhibidores de la carbonato deshidratasa (p.ej., acetazolamida), preparaciones de clorobencenosulfonamida (p.ej., clortalidona, mefrusida, indapamida), azosemida, isosorbida, ácido etacrínico, piretanida, bumetanida, furosemida y similares.

25 Como fármaco antitrombótico, por ejemplo, se puede mencionar heparina (p.ej., heparina sódica, heparina cálcica, dalteparina sódica, warfarina (p.ej., warfarina potásica), fármacos anti-trombina (p.ej., aragatroban), agentes trombolíticos (p.ej., uroquinasa, tisoquinasa, alteplasa, nateplasa, montepilasa, pamiteplasa), inhibidores de la agregación plaquetaria (p.ej., hidrocloreuro de ticlopidina, cilostazol, icosapentato de etilo, beraprost sódico, hidrocloreuro de sarogrelato y similares) y similares.

30 De los componentes concomitantes anteriormente mencionados, se prefieren las biguanidas (preferiblemente metformina), secretagogos de insulina (preferiblemente sulfonilurea, secretagogos de insulina que no son sulfonilurea, más preferiblemente glimepirida, nateglinida, mitiglinida o el hidrato de la sal de calcio de las mismas), inhibidores de la  $\alpha$ -glucosidasa (preferiblemente voglibosa), inhibidores de la HMG-CoA reductasa (preferiblemente simvastatina) y similares. Cuando se usan dos o más tipos de componentes concomitantes, se prefiere la combinación de biguanida (preferiblemente metformina) y secretagogo de insulina (preferiblemente sulfonilurea, más preferiblemente glimepirida).

35 La presente invención proporciona además "un agente reductor del sabor amargo de pioglitazona o de una sal de la misma, que comprende un cloruro de metal alcalino" y "el uso de un cloruro de metal alcalino para reducir el sabor amargo de pioglitazona o de una sal de la misma". En la presente memoria, como "cloruro de metal alcalino" y "pioglitazona o una sal de la misma", se pueden usar los ejemplificados como la preparación oral anteriormente mencionada de la presente invención.

40 La cantidad de cloruro de metal alcalino a usar es preferiblemente 1 - 500 partes en peso, más preferiblemente 2 - 250 partes en peso, por 100 partes en peso de pioglitazona o una sal de la misma.

45 El agente reductor del sabor amargo anteriormente mencionado puede reducir notablemente el sabor amargo de pioglitazona o de una sal de la misma, por ejemplo, en una "preparación oral que contiene pioglitazona o una sal de la misma", tal como la preparación oral anteriormente mencionada de la presente invención y similares.

50 La presente invención se explica con detalle a continuación mediante referencia al Ejemplo de Referencia, los Ejemplos, los Ejemplos Comparativos y los Ejemplos Experimentales, que no se deben considerar limitantes.

55 En el Ejemplo de Referencia, los Ejemplos y los Ejemplos Comparativos siguientes, como aditivos de preparación (p.ej., lactosa, D-manitol, hidroxipropilcelulosa, carboximetilcelulosa cálcica, crospovidona, estearato magnésico, celulosa cristalina), se usaron productos compatibles con la 14ª edición de la Farmacopea Japonesa o con los Exci-

pientes Farmacéuticos Japoneses 2003.

## Ejemplos

### 5 Ejemplo de Referencia 1

Mediante el uso de hidrocloreto de pioglitazona, hidroxipropilcelulosa, carboximetilcelulosa cálcica, lactosa y estearato magnésico, y mediante granulación en lecho fluidizado, molienda, y etapas de mezcla, se obtuvo un polvo mezclado que contenía hidrocloreto de pioglitazona (27,6 partes), hidroxipropilcelulosa (2,5 partes), carboximetilcelulosa cálcica (6 partes), lactosa (63,6 partes) y estearato magnésico (0,3 partes).

### Ejemplo 1

Se mezcló cloruro sódico (pulverizado en un mortero, y hecho pasar después a través de un tamiz de malla 80, producto tamizado, tamaño medio de partícula: 90  $\mu\text{m}$  (aparato de distribución de partículas SYNPADEC HELOS-RODOS), 1,2 g) y el polvo mezclado (8,0 g) obtenido en el Ejemplo de Referencia 1 se mezcló para proporcionar un polvo mezclado.

### Ejemplo 2

Se obtuvo un polvo mezclado de la misma manera que en el Ejemplo 1, excepto por que la cantidad de cloruro sódico se ajustó a 0,8 g.

### Ejemplo 3

Se obtuvo un polvo mezclado de la misma manera que en el Ejemplo 1, excepto por que la cantidad de cloruro sódico se ajustó a 0,4 g.

### Ejemplo 4

Al polvo mezclado (120 mg) obtenido en el Ejemplo de Referencia 1 se le añadió una disolución acuosa de cloruro sódico del 0,9 %p/p (5 mL), y se obtuvo una suspensión.

### Ejemplo 5

Se obtuvo una suspensión de la misma manera que en el Ejemplo 4, excepto por que la concentración de la disolución acuosa de cloruro sódico se ajustó al 0,5 %p/p.

### Ejemplo 6

Se obtuvo una suspensión de la misma manera que en el Ejemplo 4, excepto por que la concentración de la disolución acuosa de cloruro sódico se ajustó al 0,3 %p/p.

### Ejemplo 7

Se mezcló cloruro potásico (pulverizado en un mortero, y hecho pasar después a través de un tamiz de malla 80, producto tamizado, tamaño medio de partícula: 98  $\mu\text{m}$ , 1,2 g) y el polvo mezclado (8,0 g) obtenido en el Ejemplo de Referencia 1 para proporcionar un polvo mezclado.

### 50 Ejemplo 8

Se obtuvo un polvo mezclado de la misma manera que en el Ejemplo 7, excepto por que la cantidad de cloruro potásico se ajustó a 0,8 g.

### 55 Ejemplo 9

Se obtuvo un polvo mezclado de la misma manera que en el Ejemplo 7, excepto por que la cantidad de cloruro potásico se ajustó a 0,4 g.

### 60 Ejemplo 10

Al polvo mezclado (120 mg) obtenido en el Ejemplo de Referencia 1 se le añadió una disolución acuosa de cloruro potásico del 0,9 %p/p (5 mL), y se obtuvo una suspensión.

**Ejemplo 11**

Se obtuvo una suspensión de la misma manera que en el Ejemplo 10, excepto por que la concentración de la disolución acuosa de cloruro potásico se ajustó al 0,5 %p/p.

**Ejemplo 12**

Se obtuvo una suspensión de la misma manera que en el Ejemplo 10, excepto por que la concentración de la disolución acuosa de cloruro potásico se ajustó al 0,3 %p/p.

**Ejemplo 13**

Se cargó hidrocloreto de pioglitazona (47,9 g), cospovidona (Polyplasdone XL-10, ISP JAPAN LTD., 21,7 g), celulosa cristalina (CEOLUS KG-802, Asahi Kasei Chemicals Corporation, 32,6 g) y manitol (Nº Cat: 105980, Merck Ltd., Japón, 297,8 g) en un granulador de lecho fluidizado (LAB-1, POWREX CORPORATION), y se granuló a la vez que se pulverizaba un líquido obtenido disolviendo o dispersando hidroxipropilcelulosa (grado SSL, NIPPON SODA CO., LTD., 3,6 g), óxido férrico amarillo (Ansted, 0,5 g) y cloruro sódico (8,7 g) en agua purificada (178,1 g) para proporcionar un polvo de granulación.

Se mezcló el polvo de granulación obtenido (28,5 g), polvo de granulación de lactosa (DILACTOSE S, FREUND CORPORATION, 1,2 g) y estearato magnésico (TAIHEI CHEMICAL INDUSTRIAL CO., LTD., 0,3 g). El polvo mezclado obtenido se transformó en comprimidos mediante el uso de un aparato Auto-graph (AG-1, Shimadzu Corporation) y un punzón plano de 9 mmΦ que tenía un borde biselado a una presión de compresión de 5,0 (kN/cm<sup>2</sup>) para proporcionar los comprimidos, que pesaban cada uno 0,3 g.

**Ejemplo 14**

Se pulverizó una mezcla de hidrocloreto de pioglitazona (80 partes) y celulosa cristalina (CEOLUS PH-101, Asahi Chemical Industry Co., Ltd., 20 partes) mediante un molino de chorro (PJM-100SP, NIPPON PNEUMATIC MFG. CO., LTD.). Se cargó el producto pulverizado obtenido (596,1 g, tamaño mediano de la mezcla de hidrocloreto de pioglitazona y celulosa cristalina: 5 μm), lactosa (MEGGLE JAPAN CO., LTD., 581,2 g) y carmelosa cálcica (ECG-505, GOTOKU CHEMICAL COMPANY LTD., 61,7 g) en un aparato de granulación-revestimiento de lecho fluidizado giratorio (MP-10, POWREX CORPORATION), y se granularon mientras se pulverizaba un líquido obtenido disolviendo o dispersando hidroxipropilcelulosa (grado SSL, NIPPON SODA CO., LTD., 31,9 g) y óxido férrico amarillo (Ansted, 0,4 g) en agua purificada (604 g), y se granularon continuamente a la vez que se pulverizaba un líquido obtenido disolviendo o dispersando hidroxipropilcelulosa (5,6 g) y lactosa (210,7 g) en agua purificada (766 g). El polvo de granulación obtenido se hizo pasar a través de un tamiz de malla 30 para proporcionar un polvo de granulación A.

Por otra parte, se cargó manitol (Nº Cat: 105980, Merck Ltd., Japón, 1034,1 g), celulosa cristalina (CEOLUS KG-802, Asahi Chemical Industry Co., Ltd., 162,1 g) y aspartamo (Ajinomoto Co., Inc., 162,1 g) en un aparato de granulación-revestimiento de lecho fluidizado giratorio, y se granuló con un líquido obtenido disolviendo o dispersando manitol (Nº Cat: 105980, Merck Ltd., Japón, 67,5 g), cloruro sódico (Wako Pure Chemical Industries, Ltd., 202,5 g) y óxido férrico amarillo (0,4 g) en agua purificada (777,5 g). El polvo de granulación obtenido se hizo pasar a través de un tamiz de malla 30 para proporcionar un polvo de granulación B.

Se mezcló el polvo de granulación A (908 g), el polvo de granulación B (1043 g), cospovidona (Kollidon CL-F, BASF JAPAN LTD., 103,8 g) y estearato magnésico (TAIHEI CHEMICAL INDUSTRIAL CO., LTD., 20,8 g). El polvo mezclado obtenido se transformó en comprimidos mediante el uso de un aparato de producción de comprimidos (Cleanpress Correct 19KAWC, KIKUSUI SEISAKUSHO LTD.) y un punzón plano de 9 mmΦ que tenía un borde biselado a una presión de compresión de 6,3 (kN/cm<sup>2</sup>) para proporcionar los comprimidos, que pesaban cada uno 240 mg.

**Ejemplo 15**

El polvo mezclado obtenido en el Ejemplo 14 se transformó en comprimidos mediante el uso de un aparato Auto-graph (AG-1, Shimadzu Corporation) y un punzón plano de 7 mmΦ que tenía un borde biselado a una presión de compresión de 6,2 (kN/cm<sup>2</sup>) para proporcionar los comprimidos, que pesaban cada uno 120 mg.

**Ejemplo 16**

El polvo mezclado obtenido en el Ejemplo 14 se transformó en comprimidos mediante el uso de un aparato Auto-graph (AG-1, Shimadzu Corporation) y un punzón plano de 9,5 mmΦ que tenía un borde biselado a una presión de compresión de 6,9 (kN/cm<sup>2</sup>) para proporcionar los comprimidos, que pesaban cada uno 360 mg.

**Ejemplo Comparativo 1**

A un polvo mezclado (120 mg) obtenido en el Ejemplo de Referencia 1 se le añadió agua purificada (5 mL) y se obtuvo una suspensión.

**Ejemplo Comparativo 2**

Se cargó hidrocloreto de pioglitazona (59,9 g), crospovidona (Polyplasdone XL-10, ISP JAPAN LTD., 27,2 g), celulosa cristalina (CEOLUS KG-802, Asahi Kasei Chemicals Corporation, 40,7 g) y manitol (N° Cat: 105980, Merck Ltd., Japón, 372,2 g) en un granulador de lecho fluidizado (LAB-1, POWREX CORPORATION), y se granuló a la vez que se pulverizaba un líquido obtenido disolviendo o dispersando hidroxipropilcelulosa (grado SSL, NIPPON SODA CO., LTD., 4,5 g), óxido férrico amarillo (Ansted, 0,6 g) en agua purificada (86,7 g) para proporcionar un polvo de granulación.

Se mezcló el polvo de granulación obtenido (27,9 g), polvo de granulación de lactosa (DILACTOSE S, FREUND CORPORATION, 1,8 g) y estearato magnésico (TAIHEI CHEMICAL INDUSTRIAL CO., LTD., 0,3 g). El polvo mezclado obtenido se transformó en comprimidos mediante el uso de un aparato Auto-graph (AG-1, Shimadzu Corporation) y un punzón plano de 9 mmΦ que tenía un borde biselado a una presión de compresión de 5,0 (kN/cm<sup>2</sup>) para proporcionar los comprimidos, que pesaban cada uno 0,3 g.

**Ejemplo Comparativo 3**

Se pulverizaron cinco comprimidos del comprimido Pansporin T (nombre comercial, potencia de 100 mg como cefotiam), que es una preparación disponible comercialmente que contiene hidrocloreto de cefotiam hexetil, en un mortero, y después se hicieron pasar a través de un tamiz de malla 20 para proporcionar un polvo mezclado que contenía hidrocloreto de cefotiam hexetil.

**Ejemplo Comparativo 4**

Se mezcló cloruro sódico (pulverizado en un mortero, y hecho pasar después a través de un tamiz de malla 80, producto tamizado, tamaño medio de partícula: 74 μm, 50 mg) y el polvo mezclado (450 mg) obtenido en el Ejemplo Comparativo 3 para proporcionar un polvo mezclado.

**Ejemplo Comparativo 5**

Se mezcló cloruro sódico (pulverizado en un mortero, y después hecho pasar a través de un tamiz de malla 80, producto tamizado, 30 mg) y el polvo mezclado (570 mg) obtenido en el Ejemplo Comparativo 3 para proporcionar un polvo mezclado.

**Ejemplo Experimental 1**

El sabor amargo del hidrocloreto de pioglitazona se determinó en los polvos mixtos obtenidos en el Ejemplo de Referencia y los Ejemplos mediante un ensayo funcional con el uso de adultos sanos. El sabor amargo se determinó según los siguientes criterios.

1. demasiado amargo para mantenerlo en la boca
2. se nota sabor amargo, pero es soportable
3. apenas se nota sabor amargo
4. no se nota sabor amargo

Los resultados se muestran en la Tabla 1. El sabor amargo en la Tabla muestra los valores medios de n=3.

(Tabla 1)

Ejemplo	Sabor amargo
Ejemplo de Referencia 1	1
Ejemplo 1	4
Ejemplo 2	3
Ejemplo 3	2,3

Tal como se muestra en la Tabla 1, en comparación con el polvo mezclado del Ejemplo de Referencia 1, la preparación oral (polvo mezclado) de la presente invención enmascaró notablemente el sabor amargo del hidrocloreto de pioglitazona. En otras palabras, mediante el uso de hidrocloreto de pioglitazona y cloruro sódico en combinación, se enmascaró notablemente el sabor amargo del hidrocloreto de pioglitazona.

**Ejemplo Experimental 2**

De la misma manera que en el Ejemplo Experimental 1, se determinó el sabor amargo del hidrocloreto de pioglitazona en las suspensiones obtenidas en el Ejemplo Comparativo y en los Ejemplos. Los resultados se muestran en la Tabla 2. El sabor amargo en la Tabla muestra el valor medio de n=3.

(Tabla 2)

Ejemplo	Sabor amargo
Ejemplo Comparativo 1	1,3
Ejemplo 4	2,7
Ejemplo 5	2,7
Ejemplo 6	3,7

Tal como se muestra en la Tabla 2, en comparación con la suspensión del Ejemplo Comparativo 1, la preparación oral (suspensión) de la presente invención enmascaró notablemente el sabor amargo del hidrocloreto de pioglitazona. En otras palabras, mediante el uso de hidrocloreto de pioglitazona y cloruro sódico en combinación, se enmascaró notablemente el sabor amargo del hidrocloreto de pioglitazona.

**Ejemplo Experimental 3**

De la misma manera que en el Ejemplo Experimental 1, se determinó el sabor amargo del hidrocloreto de pioglitazona en los polvos mezclados obtenidos en el Ejemplo de Referencia y los Ejemplos. Los resultados se muestran en la Tabla 3. El sabor amargo en la Tabla muestra el valor medio de n=3.

(Tabla 3)

Ejemplo	Sabor amargo
Ejemplo de Referencia 1	1
Ejemplo 7	4
Ejemplo 8	2
Ejemplo 9	3

Tal como se muestra en la Tabla 3, en comparación con el polvo mezclado del Ejemplo de Referencia 1, la preparación oral (polvo mezclado) de la presente invención enmascaró notablemente el sabor amargo del hidrocloreto de pioglitazona. En otras palabras, mediante el uso de hidrocloreto de pioglitazona y cloruro potásico en combinación, se enmascaró notablemente el sabor amargo del hidrocloreto de pioglitazona.

**Ejemplo Experimental 4**

De la misma manera que en el Ejemplo Experimental 1, se determinó el sabor amargo del hidrocloreto de pioglitazona en las suspensiones obtenidas en el Ejemplo Comparativo y en los Ejemplos. Los resultados se muestran en la Tabla 4. El sabor amargo en la Tabla muestra el valor medio de n=3.

(Tabla 4)

Ejemplo	Sabor amargo
Ejemplo Comparativo 1	1
Ejemplo 10	3,7
Ejemplo 11	3,7
Ejemplo 12	3,3

Tal como se muestra en la Tabla 4, en comparación con la suspensión del Ejemplo Comparativo 1, la preparación oral (suspensión) de la presente invención enmascaró notablemente el sabor amargo del hidrocloreto de pioglitazona. En otras palabras, mediante el uso de hidrocloreto de pioglitazona y cloruro potásico en combinación, se enmascaró notablemente el sabor amargo del hidrocloreto de pioglitazona.

**Ejemplo Experimental 5**

De la misma manera que en el Ejemplo Experimental 1, uno de los comprimidos obtenidos en el Ejemplo Comparativo y en el Ejemplo se colocó en la boca, y se determinó el sabor amargo del hidrocloreto de pioglitazona. Los resultados se muestran en la Tabla 5. El sabor amargo en la Tabla muestra el valor medio de n=3.

(Tabla 5)

Ejemplo	Sabor amargo
Ejemplo Comparativo 2	1,3
Ejemplo 13	3,7

Tal como se muestra en la Tabla 5, en comparación con el comprimido del Ejemplo Comparativo 2, la preparación oral (comprimido) de la presente invención enmascaró notablemente el sabor amargo del hidrocloreto de pioglitazona. En otras palabras, mediante el uso de hidrocloreto de pioglitazona y cloruro sódico en combinación, se enmascaró notablemente el sabor amargo del hidrocloreto de pioglitazona.

5

**Ejemplo Experimental 6**

Se midió el tiempo de disgregación en la cavidad oral (tiempo desde la colocación de un comprimido en la boca de un adulto sano hasta su disgregación sin masticación) del comprimido obtenido en el Ejemplo 13. Como resultado, el tiempo fue de 30,0 seg (valor medio de n=3). Además, se midió la dureza del comprimido obtenido en el Ejemplo 13 mediante el uso de un durómetro (Toyama Sangyo Co., Ltd.). Como resultado, la dureza fue de 40 (N).

10

**Ejemplo Experimental 7**

De la misma manera que en el Ejemplo Experimental 1, se determinó el sabor amargo del hidrocloreto de cefotiam hexetil en los polvos mezclados obtenidos en los Ejemplos Comparativos. Los resultados se muestran en la Tabla 6. El sabor amargo en la Tabla muestra el valor medio de n=3.

15

(Tabla 6)

Ejemplo	Sabor amargo
Ejemplo Comparativo 3	1
Ejemplo Comparativo 4	1
Ejemplo Comparativo 5	1

20

Tal como se muestra en la Tabla 6, incluso mediante el uso de hidrocloreto de cefotiam hexetil y cloruro sódico en combinación, no se pudo enmascarar el sabor amargo del hidrocloreto de cefotiam hexetil.

**Ejemplo Experimental 8**

De la misma manera que en el Ejemplo Experimental 1, uno de los comprimidos obtenidos en el Ejemplo se colocó en la boca, y se determinó el sabor amargo del hidrocloreto de pioglitazona. El resultado se muestra en la Tabla 7. El sabor amargo en la Tabla muestra el valor medio de n=3.

25

(Tabla 7)

Ejemplo	Sabor amargo
Ejemplo 14	4,0

30

Tal como se muestra en la Tabla 7, la preparación oral (comprimido) de la presente invención enmascaró notablemente el sabor amargo del hidrocloreto de pioglitazona. En otras palabras, mediante el uso de hidrocloreto de pioglitazona y cloruro sódico en combinación, se enmascaró notablemente el sabor amargo del hidrocloreto de pioglitazona.

35

**Ejemplo Experimental 9**

De la misma manera que en el Ejemplo Experimental 6, se midió el tiempo de disgregación en la cavidad oral del comprimido obtenido en el Ejemplo 14. Como resultado, el tiempo fue de 29 seg (valor medio de n=3).

40

**Ejemplo Experimental 10**

Las propiedades de disolución del hidrocloreto de pioglitazona se determinaron mediante el uso del comprimido obtenido en el Ejemplo 14, y según el método de paletas (50 rpm) con el uso de un tampón de ácido clorhídrico-cloruro potásico de pH 2,0 (37 °C, 900 mL). Como resultado, el hidrocloreto de pioglitazona se eluyó en un 96% en 15 min.

45

De la misma manera que anteriormente, las propiedades de solución del hidrocloreto de pioglitazona se determinaron después de conservar el comprimido obtenido en el Ejemplo 14 a 40 °C durante 2 meses en una botella de vidrio hermética. Como resultado, el hidrocloreto de pioglitazona se eluyó en un 95% en 15 min.

50

Tal como se demostró anteriormente, la preparación oral de la presente invención (comprimido) es superior en la estabilidad de la disolución, y no muestra cambios con el transcurso del tiempo en las propiedades de disolución del hidrocloreto de pioglitazona.

55

**Aplicabilidad Industrial**

La preparación oral de la presente invención se puede administrar muy fácilmente, ya que el sabor amargo de la

pioglitazona o de una sal de la misma se enmascara suficientemente, y, por lo tanto, es útil como producto farmacéutico con un cumplimiento de administración elevado por parte de los pacientes. Además, la preparación oral de la presente invención se puede producir fácilmente combinando pioglitazona o una sal de la misma y un cloruro de metal alcalino.

5 Cuando la preparación oral de la presente invención es una preparación oral que se disgrega rápidamente en la cavidad oral, la preparación es extremadamente útil como un producto farmacéutico con un cumplimiento de administración elevado por parte de los pacientes que tienen dificultades para deglutir agentes farmacéuticos, tales como los ancianos y niños, y similares, ya que el sabor amargo de la pioglitazona y de una sal de la misma se enmascara suficientemente, y la preparación tiene una capacidad de disgregación superior en la cavidad oral.

10

Esta solicitud se basa en la solicitud nº 2006-143390 presentada en Japón, cuyo contenido se incorpora en la presente memoria como referencia.

**REIVINDICACIONES**

- 5     **1.** Una preparación oral con la forma de un comprimido que se disgrega en la cavidad oral que comprende pioglitazona o una sal de la misma, y un cloruro de metal alcalino en alrededor de 1 a alrededor de 500 partes en peso respecto de 100 partes en peso de la pioglitazona o una sal de la misma, en la que el comprimido se disgrega en la cavidad oral en 5 a 90 seg.
- 2.** La preparación de la reivindicación 1, en la que el tamaño mediano de partícula de pioglitazona es 0,5 a 25  $\mu\text{m}$ .
- 10    **3.** La preparación de cualquiera de las reivindicaciones 1 ó 2, en la que el cloruro de metal alcalino es cloruro sódico.
- 4.** La preparación de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, que comprende partículas revestidas en las que las partículas que comprenden pioglitazona o una sal de la misma están revestidas con un sacárido.
- 15    **5.** El uso de un cloruro de metal alcalino para reducir el sabor amargo de pioglitazona o de una sal de la misma.