

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 437 072**

51 Int. Cl.:

A61K 45/06 (2006.01)

A61K 31/41 (2006.01)

A61K 31/13 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **06.10.2003 E 03751344 (7)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **02.10.2013 EP 1561472**

54 Título: **Preparación sólida**

30 Prioridad:

07.10.2002 JP 2002294045

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:

08.01.2014

73 Titular/es:

**TAKEDA PHARMACEUTICAL COMPANY LIMITED
(100.0%)
1-1, Doshomachi 4-chome Chuo-ku
Osaka-shi Osaka 541-0045, JP**

72 Inventor/es:

**KOIKE, MASAHIKO;
KOYAMA, HIROYOSHI y
HAMAGUCHI, NAORU**

74 Agente/Representante:

DE ELZABURU MÁRQUEZ, Alberto

ES 2 437 072 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 sólida

Campo técnico

5 La presente invención se refiere a una preparación sólida que comprende un insulinosensibilizador y un ingrediente activo (excepto insulinosensibilizadores), que es útil como un fármaco terapéutico para la diabetes y similares.

Técnica precedente

Existen los siguientes informes sobre preparaciones que contienen un insulinosensibilizador tal como una tiazolidindiona y similares y un ingrediente activo (excepto insulinosensibilizadores).

10 1) Un agente farmacéutico que contiene un insulinosensibilizador en combinación con al menos un miembro de un inhibidor de α -glucosidasa, un inhibidor de aldosa reductasa, una biguanida, un compuesto de estatina, un inhibidor de escualeno sintetasa, un compuesto de fibrato, un potenciador del catabolismo de LDL y un inhibidor de enzima conversiva de angiotensina (documento EP749751A).

2) Una composición farmacéutica que contiene un insulinosensibilizador, un agente antihiper glucémico de biguanida y un vehículo farmacéuticamente aceptable (documentos WO98/57634, US2002/0004515A) .

15 3) Una composición farmacéutica que contiene una tiazolidindiona, hidrocloreto de metformina y un vehículo farmacéuticamente aceptable, en la que la tiazolidindiona se formula sobre la superficie del hidrocloreto de metformina (documento WO01/35940).

20 4) Una composición farmacéutica que contiene una tiazolidindiona, hidrocloreto de metformina y un vehículo farmacéuticamente aceptable, en la que la tiazolidindiona y el hidrocloreto de metformina se dispersan respectivamente en vehículos farmacéuticamente aceptables propios (documento WO01/35941).

5) Una formulación nuclear que comprende (a) una primera capa que contiene hidrocloreto de pioglitazona o una de sus sales farmacéuticamente aceptables como un ingrediente activo, y (b) un núcleo que contiene una biguanida como un ingrediente activo, en donde al menos una porción del núcleo está envuelta por dicha primera capa (documento WO01/82875).

25 6) Una composición para tratar la diabetes, que contiene un insulinosensibilizador y un agente antidiabético.

Los documentos WO 98/57634 y WO 01/35941, tomado cada documento individualmente, divulgan (aplicándose las referencias entre paréntesis a este documento): Una preparación sólida que tiene una fase que tiene un insulinosensibilizador (tal como, p. ej. hidrocloreto de pioglitazona, o troglitazona) y un ingrediente activo (excepto insulinosensibilizadores; tal como, p. ej., un hidrocloreto de metformina). Por otra parte, los documentos WO 30 98/57634 o WO 01/35941, tomado cada documento individualmente, enseñan que se incluye en la composición un tensioactivo o agente humectante para facilitar la distribución uniforme del compuesto.

El documento WO 02130400 enseña que los ingredientes de la preparación sólida del documento WO 02130400 se pueden mezclar y utilizar en una relación apropiada. El documento WO 02130400 también enseña que la 35 desintegración de la preparación farmacéutica sólida en la cavidad oral (el tiempo requerido para la desintegración completa mediante saliva en la cavidad oral de un hombre o mujer adulto sano) varía según la forma de dosificación, el tamaño, etc. particulares de la preparación farmacéutica sólida. El documento WO 02130400 enseña además que la dureza de la preparación sólida de hidrocloreto de pioglitazona, un fármaco para mejorar la resistencia a insulina, medida mediante un medidor de dureza de comprimidos, es de 15 a 200 N.

Divulgación de la invención

40 La presente invención se dirige a proporcionar una preparación sólida que comprenda un insulinosensibilizador y un ingrediente activo (excepto insulinosensibilizadores), que sea útil como un fármaco terapéutico para la diabetes y similares y que sea superior en características de preparación tales como uniformidad de contenido y propiedad de disolución del insulinosensibilizador y el ingrediente activo (excepto insulinosensibilizadores), dureza de la preparación y similares.

45 Los presentes inventores han encontrado que se puede obtener una preparación sólida superior en uniformidad de contenido del insulinosensibilizador y dureza de la preparación, cuando se produce una preparación sólida que contiene un insulinosensibilizador y un ingrediente activo (excepto insulinosensibilizadores), dispersando uniformemente ambos componentes. Los presentes inventores han estudiado adicionalmente basándose en este hallazgo y, como resultado, completaron la presente invención.

50 Esto es, la presente invención se refiere a

1. Una preparación sólida que tiene una fase en la que están dispersadas uniformemente pioglitazona o una de sus

sales y una biguanida, siendo la relación del tamaño mediano de dicha biguanida al tamaño mediano de dicha pioglitazona o una de sus sales de 0,5 a 15.

2. Una preparación sólida del susodicho 1, en la que la biguanida es hidrocloreto de metformina.

5 3. Una preparación sólida del susodicho 1, en la que la pioglitazona o una de sus sales es hidrocloreto de pioglitazona.

4. Una preparación sólida según los susodichos 1 o 2, caracterizada porque tiene una fase en la que están dispersados uniformemente hidrocloreto de pioglitazona e hidrocloreto de metformina que tiene una relación de su tamaño mediano al tamaño mediano de dicho hidrocloreto de pioglitazona de 0,5 a 15.

10 5. Una preparación sólida según una cualquiera de las susodichas realizaciones 1 a 4, caracterizada porque el tamaño mediano de la pioglitazona o su sal es de 2 a 10 μm .

6. Una preparación sólida según una cualquiera de las susodichas realizaciones 1 a 5, caracterizada porque el tamaño mediano de la biguanida es de 10 a 100 μm .

7. Una preparación sólida según una cualquiera de las susodichas realizaciones 1 a 6, que tiene un coeficiente de variación de contenido de pioglitazona o su sal de no más de 6%.

15 8. Una preparación sólida según una cualquiera de las susodichas realizaciones 1 a 7, que eluye no menos de 70% de la pioglitazona o su sal 30 min. después en una prueba de disolución según un método de alabe que utiliza un tampón de ácido clorhídrico-cloruro potásico (pH 2,0) como una solución de prueba a 37°C, 50 rpm.

9. La preparación sólida según una cualquiera de las susodichas realizaciones 1 a 8, que está revestida con película.

20 El insulinosensibilizador que se ha de utilizar en la presente invención puede ser 5-[4-[2-(5-etil-2-piridil)etoxi]bencil)-2,4-tiazolidindiona (nombre general: pioglitazona).

Como la sal del susodicho compuesto, se pueden mencionar sales farmacológicamente aceptables tales como sales con una base inorgánica, sales con una base orgánica, sales con un ácido inorgánico, sales con un ácido orgánico, sales con un aminoácido básico o ácido y similares.

25 Como ejemplos preferibles de las sales con una base inorgánica, se pueden mencionar, por ejemplo, sales con metales alcalinos (p. ej. sodio, potasio y similares), metales alcalinotérreos (p. ej. calcio, magnesio y similares), aluminio, amonio y similares.

30 Como ejemplos preferibles de las sales con una base orgánica, se pueden mencionar, por ejemplo, sales con trimetilamina, trietilamina, piridina, picolina, etanolamina, dietanolamina, trietanolamina, dicitohexilamina, N,N-dibenciletilendiamina y similares.

Como ejemplos preferibles de las sales con un ácido inorgánico, se pueden mencionar, por ejemplo, sales con ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido nítrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico y similares.

35 Como ejemplos preferibles de las sales con un ácido orgánico, se pueden mencionar, por ejemplo, sales con ácido fórmico, ácido acético, ácido trifluoroacético, ácido fumárico, ácido oxálico, ácido tartárico, ácido maleico, ácido cítrico, ácido succínico, ácido málico, ácido metanosulfónico, ácido bencenosulfónico, ácido p-toluenosulfónico y similares.

Como ejemplos preferibles de las sales con un aminoácido básico, se pueden mencionar, por ejemplo, sales con arginina, lisina, ornitina y similares, y como ejemplos preferibles de las sales con un aminoácido ácido, se pueden mencionar, por ejemplo, sales con ácido aspártico, ácido glutámico y similares.

40 El insulinosensibilizador es preferiblemente hidrocloreto de pioglitazona.

45 El tamaño mediano del insulinosensibilizador es preferiblemente 1-100 μm , más preferiblemente 1-70 μm . Particularmente, cuando el insulinosensibilizador es hidrocloreto de pioglitazona, el tamaño mediano del hidrocloreto de pioglitazona es preferiblemente 1-25 μm , más preferiblemente 2-21 μm . Particularmente, mediante la utilización de hidrocloreto de pioglitazona que tiene un tamaño mediano de 2 a 10 μm , se puede obtener una preparación sólida superior en la propiedad de disolución de hidrocloreto de pioglitazona.

50 El susodicho tamaño mediano preferible se aplica a un insulinosensibilizador utilizado como un material de partida (incluyendo un producto pulverizado obtenido mediante pulverización, un producto pulverizado mixto obtenido mediante pulverización junto con un excipiente y similares, durante el procedimiento de producción de una preparación sólida) para producir la preparación sólida de la presente invención. En otras palabras, el tamaño mediano de un insulinosensibilizador puede haber cambiado debido a la coagulación del insulinosensibilizador y similares, durante el procedimiento de producción de la preparación sólida de la presente invención, o durante el

procedimiento de conservación de la preparación sólida después de la producción.

5 En la presente memoria descriptiva, por el tamaño mediano se entiende un tamaño de partícula que divide partículas brutas de gránulos finos en 50% cada uno en distribución en peso o distribución en número. El tamaño mediano se puede medir utilizando, por ejemplo, un dispositivo de medida conocido tal como un aparato de distribución de partículas de difracción láser (p. ej., HELOS&RODOS (nombre comercial, fabricado por SYMPATEC GmbH) y similares.

10 Como el insulinosensibilizador que tiene un tamaño mediano deseado mencionado anteriormente, por ejemplo, se puede utilizar un producto disponible comercialmente. Además, el insulinosensibilizador que tiene un tamaño mediano deseado también se puede producir pulverizando un insulinosensibilizador que tiene un tamaño mediano grande junto con un excipiente tal como celulosa microcristalina y similares según sea necesario. En la presente, la pulverización se realiza según un método conocido utilizando, por ejemplo, un molino de cuchillas, un molino de martillo, un molino de chorro y similares.

15 En particular, cuando se produce una preparación sólida utilizando un insulinosensibilizador que tiene una fuerza de unión débil y un tamaño mediano comparativamente grande, se puede diseñar la utilización de una gran cantidad de aditivos tales como un aglutinante y similares, y similares, para conseguir una dureza suficiente de la preparación. Sin embargo, haciendo menor el tamaño mediano de un insulinosensibilizador, se hace innecesaria una gran cantidad de aditivos tales como un aglutinante y similares, lo que hace posible incrementar el contenido de fármaco de una preparación sólida.

20 Como para el insulinosensibilizador que tiene un tamaño mediano deseado mencionado anteriormente, su dispersibilidad es preferiblemente tal que "las partículas de no más de 0,1 μm estén contenidas en no más de 10% de la cantidad total, y las partículas de no menos de 1.000 μm estén contenidas en no más de 10% de la cantidad total".

25 Como el ingrediente activo (excepto insulinosensibilizadores) que se ha de utilizar en el presente divulgación, se pueden mencionar agentes terapéuticos para la diabetes, agentes terapéuticos para complicaciones diabéticas, agentes terapéuticos para la hiperlipidemia, agentes antihipertensivos, agentes antiobesidad, diuréticos, agentes antitrombóticos y similares. Estos ingredientes activos pueden ser un compuesto de bajo peso molecular, una proteína, un polipéptido o un anticuerpo de alto peso molecular, una vacuna y similares. El ingrediente activo puede ser una mezcla de dos o más tipos de componentes en una relación apropiada.

30 Ejemplos de los agentes terapéuticos para la diabetes incluyen preparaciones de insulina (p. ej., preparaciones de insulina animal extraídas del páncreas de bóvidos, cerdos; preparaciones de insulina humana sintetizadas mediante técnicas de ingeniería genética utilizando *Escherichia coli* o levadura; cinc-insulina; protamina-cinc-insulina; fragmentos o derivados de insulina (p. ej., INS-1 etc.) y similares), inhibidores de α -glucosidasa (p. ej., voglibosa, acarbosa, miglitol, emiglitalo, etc.), biguanida (p. ej., fenformina, metformina, buformina, o una de sus sales (p. ej., hidrocloreto, fumarato, succinato) etc.), secretagogos de insulina [sulfonilureas (p. ej., tolbutamida, glibenclamida, gliclacida, clorpropamida, tolazamida, acetohexamida, gliclopiramida, glimepirida, glipicida, glibuzol, etc.), repaglinida, nateglinida, mitiglinida o su hidrato de sal cálcica, GLP-1 etc.], inhibidores de dipeptidilpeptidasa IV (p. ej., NVP-DPP-278, PT-100, NVP-DDP-728, LAF237, etc.), agonistas β_3 (p. ej., CL-316243, SR-58611-A, UL-TG-307, SB-226552, AJ-9677, BMS-196085, AZ-40140 etc.), agonistas de amilina (p. ej., pramlintida, etc.), inhibidores de fosfotirosina fosfatasa (p. ej., ácido vanádico, etc.), inhibidores de la gluconeogénesis (p. ej., inhibidores de glucógeno fosforilasa, inhibidores de glucosa-6-fosfatasa, antagonistas de glucagón, etc.) e inhibidores de SGLUT (cotransportador de sodio-glucosa) (p. ej., T-1095 etc.).

45 Ejemplos de los agentes terapéuticos para complicaciones diabéticas incluyen inhibidores de aldosa reductasa (p. ej., tolrestat, epalrestat, zenarestat, zopolrestat, minalrestat, fidarestat (SNK-860), CT-112 etc.), factores neurotróficos (p. ej., NGF, NT-3, BDNF, etc.), promotores de la producción-secreción de neurotrofina [p. ej., 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 y similares)], inhibidores de PKC (p. ej., LY-333531, etc.), inhibidores de AGE (p. ej., ALT946, pimagedina, piratoxantina, bromuro de N-fenaciltiazolio (ALT766), EXO-226, etc.), eliminadores de oxígeno activo (p. ej., ácido tióctico, etc.) y vasodilatadores cerebrales (p. ej., tiaprida, mexiletina, etc.).

50 Ejemplos de los agentes terapéuticos para la hiperlipidemia incluyen inhibidores de HMG-CoA reductasa (p. ej., pravastatina, simvastatina, lovastatina, atorvastatina, fluvastatina, lipantil, cerivastatina, itavastatina, ZD-4522, o sus sales (p. ej., sales sódicas, sales cálcicas, etc.), etc.), compuestos de fibrato (p. ej., bezafibrato, beclofibrato, binifibrato, ciprofibrato, clinofibrato, clofibrato, ácido clofíbrico, etofibrato, fenofibrato, gemfibrozil, nicofibrato, pirifibrato, ronifibrato, simfibrato, teofibrato, etc.), inhibidores de escualeno sintasa (p. ej., compuestos descritos en el documento WO97/10224 (p. ej., ácido 1-[[[(3R,5S)-1-(3-acetoxi-2,2-dimetilpropil)-7-cloro-5-(2,3-dimetoxifenil)-2-oxo-1,2,3,5-tetrahidro-4,1-benzooxacepin-3-il]acetil]piperidin-4-acético, etc.), inhibidores de ACAT (p. ej., Avasimibe, Eflucimibe, etc.), resinas de intercambio aniónico (p. ej., colestiramina, etc.), probucol, fármacos de ácido nicotínico (p. ej., nicomol, niceritrol, etc.), icosapentato de etilo, esteroides vegetales (p. ej., esteroles de soja, γ -orizanól etc.) y similares.

5 Ejemplos de los agentes antihipertensivos incluyen inhibidores de la enzima conversiva de angiotensina (p. ej., captopril, enalapril, delapril, etc.), antagonistas de angiotensina II (p. ej., candesartán cilexetil, losartán, eprosartán, valsartán, telmisartán, irbesartán, tasosartán, etc.), antagonistas del calcio (p. ej., manidipino, nifedipino, nicardipino, amlodipino, efonidipino, etc.), abridores de canales de potasio (p. ej., levcromakalim, L-27152, AL 0671, NIP-121, etc.), clonidina y similares.

10 Ejemplos de los agentes antiobesidad incluyen agentes antiobesidad que actúan sobre el sistema nervioso central (p. ej., dexfenfluramina, fenfluramina, fentermina, sibutramina, amfepramona, dexanfetamina, mazindol, fenilpropanolamina, clobenzorex, etc.), inhibidores de lipasa pancreática (p. ej., orlistat, etc.), agonistas $\beta 3$ (p. ej., CL-316243, SR-58611-A, UL-TG-307, SB-226552, AJ-9677, BMS-196085, AZ-40140, etc.), anorexígenos peptídicos (p. ej., leptina, CNTF (factor neurotrófico ciliar), etc.), agonistas de colecistocinina (p. ej., lintitript, FPL-15849, etc.) y similares.

15 Ejemplos de los diuréticos incluyen derivados de xantina (p. ej., salicilato sódico y teobromina, salicilato cálcico y teobromina, etc.), preparaciones de tiacida (p. ej., etiacida, ciclopentiácida, triclorometiacida, hidrocortiacida, hidroflumetiácida, bencilhidrocortiacida, penfluticida, politiácida, meticlotiacida, etc.), preparaciones antialdosterona (p. ej., espironolactona, triamtereno, etc.), inhibidores de carbonato deshidratasa (p. ej., acetazolamida, etc.), preparaciones de clorobencenosulfonamida (p. ej., clortalidona, mefrusida, indapamida, etc.), azosemida, isosorbida, ácido etacrínico, piretanida, bumetanida, furosemida y similares.

20 Ejemplos de los agentes antitrombóticos incluyen heparina (p. ej., heparina sódica, heparina cálcica, dalteparina sódica, etc.), warfarina (p. ej., warfarina potásica, etc.), fármacos antitrombina (p. ej., aragatrobán, etc.), agentes trombolíticos (p. ej., urocinasa, tisocinasa, alteplasa, nateplasa, monteplasa, pamiteplasa, etc.), inhibidores de la agregación de plaquetas (p. ej., hidrocloreto de ticlopidina, cilostazol, icosapentato de etilo, beraprost sódico, hidrocloreto de sarpogrelato, etc.) y similares.

25 El ingrediente activo (excepto insulinosensibilizadores) que se ha de utilizar en la presente divulgación es preferiblemente un agente terapéutico para la diabetes, más preferiblemente una biguanida y una sulfonilurea, de forma particularmente preferible metformina o una de sus sales (preferiblemente hidrocloreto de metformina) .

El tamaño mediano del ingrediente activo (excepto insulinosensibilizadores) es preferiblemente de 0,5 a 1.000 μm , más preferiblemente de 1 a 200 μm . Particularmente, cuando el ingrediente activo es una biguanida (preferiblemente hidrocloreto de metformina), el tamaño mediano de la biguanida (preferiblemente hidrocloreto de metformina) es preferiblemente de 10 a 100 μm , más preferiblemente de 10 a 80 μm .

30 El susodicho tamaño mediano preferible se aplica a un ingrediente activo (excepto insulinosensibilizadores) utilizado como un material de partida (incluyendo un producto pulverizado obtenido mediante pulverización, un producto pulverizado mixto obtenido mediante pulverización junto con un excipiente, y similares, durante el procedimiento de producción de una preparación sólida) para producir la preparación sólida de la presente invención. En otras palabras, el tamaño mediano de un ingrediente activo puede haber cambiado debido a la coagulación del ingrediente activo y similares, durante el procedimiento de producción de la preparación sólida de la presente invención, o durante el procedimiento de conservación de la preparación sólida después de la producción.

35 Como el ingrediente activo (excepto insulinosensibilizadores) que tienen un tamaño mediano deseado mencionado anteriormente, por ejemplo, se puede utilizar un producto disponible comercialmente. Además, el ingrediente activo que tiene un tamaño mediano deseado también se puede producir mediante la pulverización de un ingrediente activo que tiene un tamaño mediano grande. En la presente, la pulverización se realiza según un método conocido utilizando, por ejemplo, un molino de a cuchillas, un molino de martillos, un molino de chorro y similares.

40 En particular, cuando se produce una preparación sólida utilizando un ingrediente activo que tiene una fuerza de unión débil y un tamaño mediano comparativamente grande, se puede diseñar la utilización de una gran cantidad de aditivos tales como un aglutinante y similares, y similares, para conseguir una dureza suficiente de la preparación. Sin embargo, haciendo más pequeño el tamaño mediano de un ingrediente activo, se hace innecesaria una gran cantidad de aditivos tales como un aglutinante y similares, lo que hace posible incrementar el contenido de fármaco.

45 Como para el ingrediente activo (excepto insulinosensibilizadores) que tiene un tamaño mediano deseado mencionado anteriormente, su dispersibilidad es preferiblemente tal que las partículas de no más de 0,1 μm estén contenidas en no más de 1% de la cantidad total, y las partículas de no menos de 3.000 μm estén contenidas en no más de 10% de la cantidad total.

La relación del tamaño mediano del susodicho ingrediente activo (excepto insulinosensibilizadores) al tamaño mediano del susodicho insulinosensibilizador es preferiblemente de 0,5 a 15, más preferiblemente de 0,5 a 10.

Empleando tal relación del tamaño mediano, el insulinosensibilizador y el ingrediente activo se pueden dispersar más uniformemente.

55 La susodicha relación preferible se aplica a un insulinosensibilizador y un ingrediente activo utilizados como un material de partida (incluyendo un producto pulverizado obtenido mediante pulverización, un producto pulverizado

- 5 mixto obtenido mediante pulverización junto con un excipiente, y similares, durante el procedimiento de producción de una preparación sólida) para producir la preparación sólida de la presente invención. En otras palabras, la susodicha relación preferible puede haber cambiado durante el procedimiento de producción de la preparación sólida de la presente invención, o durante el procedimiento de conservación de la preparación sólida después de la producción.
- La combinación más preferible de un insulinosensibilizador y un ingrediente activo (excepto insulinosensibilizadores) en la preparación sólida de la presente invención es la de hidrocloreto de pioglitazona e hidrocloreto de metformina.
- La preparación sólida de la presente divulgación tiene una fase (parte) en la que están dispersados uniformemente un insulinosensibilizador y un ingrediente activo (excepto insulinosensibilizadores).
- 10 Esto es, la preparación sólida de la presente divulgación puede ser una preparación en la que un insulinosensibilizador y un ingrediente activo (excepto insulinosensibilizadores) están uniformemente dispersados en toda la preparación, o puede ser una preparación que contiene parcialmente tal preparación, tal como una preparación revestida obtenida revistiendo una preparación en la que un insulinosensibilizador y un ingrediente activo (excepto insulinosensibilizadores) están dispersados uniformemente en toda la preparación, y similares.
- 15 En la presente divulgación, como una forma de dosificación de una preparación sólida, se puede mencionar, por ejemplo, un comprimido, una cápsula, un gránulo, un polvo, una pastilla para chupar y similares. La forma de dosificación de una preparación sólida es preferiblemente un comprimido. Por otra parte, la conformación de la preparación sólida puede ser cualquiera, tal como redonda, alargada, oblonga y similares. Cuando el peso de la preparación sólida es grande, las conformaciones alargada y oblonga son preferibles desde el punto de vista de una
- 20 administración fácil.
- La preparación sólida de la presente divulgación puede contener un aditivo utilizado convencionalmente para el campo técnico de la formulación de preparaciones. Como tal aditivo, se puede mencionar, por ejemplo, un excipiente, un desintegrante, un aglutinante, un lubricante, un agente colorante, un agente de ajuste del pH, un tensioactivo, un estabilizante, un acidulante, un sabor, un deslizante y similares. Estos aditivos se utilizan en las
- 25 cantidades empleadas convencionalmente en el campo técnico de la formulación de preparaciones.
- Como el excipiente, se pueden mencionar, por ejemplo, almidones tales como almidón de maíz, almidón de patata, almidón de trigo, almidón de arroz, almidón parcialmente pregelatinizado, almidón pregelatinizado, almidón poroso y similares; azúcares y alcoholes sacáricos tales como lactosa, fructosa, glucosa, manitol, sorbitol y similares; fosfato cálcico anhidro, celulosa microcristalina, carbonato cálcico precipitado, silicato cálcico y similares.
- 30 Como el desintegrante, por ejemplo, se utilizan carboximetilcelulosa, carboximetilcelulosa cálcica, carboximetilalmidón sódico, croscarmelosa sódica, crospovidona, hidroxipropilcelulosa poco sustituida, hidroxipropilalmidón y similares. La cantidad del desintegrante que se ha de utilizar es preferiblemente 0,5-25 partes en peso, más preferiblemente 1-15 partes en peso, por 100 partes en peso de la preparación sólida.
- 35 Como el aglutinante, se puede mencionar, por ejemplo, hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, polivinilpirrolidona, polvo de goma arábiga y similares. La cantidad del aglutinante que se ha de utilizar es preferiblemente 0,1-50 partes en peso, más preferiblemente 0,5-40 partes en peso, por 100 partes en peso de la preparación sólida. El aglutinante es preferiblemente hidroxipropilcelulosa o polivinilpirrolidona. Particularmente, cuando el ingrediente activo que se ha de utilizar en la presente invención es hidrocloreto de metformina, es preferible la polivinilpirrolidona.
- 40 Ejemplos preferibles del lubricante incluyen estearato magnésico, estearato cálcico, talco, ésteres de sacarosa de ácidos grasos, estearilfumarato sódico y similares.
- Como el agente colorante, se pueden mencionar, por ejemplo, colores alimentarios tales como Food Yellow No. 5, Food Red No. 2, Food Blue No. 2 y similares, colores alimentarios de laca, trióxido de dihierro y similares.
- 45 Como el agente de ajuste del pH, se pueden mencionar un citrato, un fosfato, un carbonato, un tartrato, un fumarato, un acetato, una sal de aminoácido y similares.
- Como el tensioactivo, se pueden mencionar laurilsulfato sódico, polisorbato 80, polioxietileno(160)-polioxipropileno(30)glicol y similares.
- Como el estabilizante, se pueden mencionar, por ejemplo, tocoferol, edetato tetrasódico, nicotinamida, ciclodextrinas y similares.
- 50 Como el acidulante, se pueden mencionar, por ejemplo, ácido ascórbico, ácido cítrico, ácido tartárico, ácido málico y similares.
- Como el sabor, se pueden mencionar, por ejemplo, mentol, menta, aceite de limón, vainillina y similares.
- Como el deslizante, se pueden mencionar, por ejemplo, anhídrido silícico ligero, dióxido de silicio hidratado y

similares. Según se utiliza en la presente memoria, el anhídrido silícico ligero puede ser cualquiera con tal de que contenga hidrato de dióxido de silicio ($\text{SiO}_2 \cdot n\text{H}_2\text{O}$) (n es un número entero) como el componente principal, y como ejemplos concretos del mismo se pueden mencionar Sylysia320 (nombre comercial, Fuji Silysia Chemical Ltd.), AEROSIL200 (nombre comercial, NIPPON AEROSIL CO., LTD.) y similares.

- 5 Los susodichos aditivos se pueden utilizar en una mezcla de dos o más tipos de los mismos en una relación apropiada.

El contenido de insulinosensibilizador de la preparación sólida de la presente divulgación es, por ejemplo, 0,01-100 partes en peso, preferiblemente 1-99 partes en peso, por 100 partes en peso de la preparación sólida de la presente invención.

- 10 Particularmente, cuando el insulinosensibilizador es hidrocloreuro de pioglitazona, el contenido de hidrocloreuro de pioglitazona de la preparación sólida de la presente invención es, por ejemplo, preferiblemente 0,01-15 partes en peso, más preferiblemente 0,5-10 partes en peso, por 100 partes en peso de la preparación sólida de la presente invención.

- 15 El contenido del ingrediente activo (excepto insulinosensibilizadores) en la preparación sólida de la presente invención es, por ejemplo, 0,1-100 partes en peso, preferiblemente 1-99 partes en peso, por 100 partes en peso de la preparación sólida de la presente invención.

- 20 Particularmente, cuando el ingrediente activo (excepto insulinosensibilizadores) es una biguanida (preferiblemente hidrocloreuro de metformina), el contenido de biguanida (preferiblemente hidrocloreuro de metformina) de la preparación sólida de la presente invención es, por ejemplo, preferiblemente 5-98 partes en peso, más preferiblemente 15-96 partes en peso, por 100 partes en peso de la preparación sólida de la presente invención.

La preparación sólida de la presente divulgación se puede producir, por ejemplo, mezclando uniformemente un insulinosensibilizador y un ingrediente activo (excepto insulinosensibilizadores) con los susodichos aditivos según sea necesario, o mezclando uniformemente después de la granulación, y a continuación moldeando por compresión.

- 25 En la presente, la mezcladura se realiza utilizando, por ejemplo, un mezclador tal como una mezcladora tipo V, una mezcladora de tambor y similares, y la granulación se realiza utilizando, por ejemplo, una granuladora mezcladora de alta velocidad, una granuladora-secadora de lecho fluido y similares. Para el moldeo por compresión, por ejemplo, se realiza un troquelado generalmente a una presión de 5-35 kN/cm^2 utilizando una máquina de formación de comprimidos de un solo troquel, una máquina de formación de comprimidos giratoria y similares.

- 30 Para el moldeo por compresión utilizando la susodicha máquina de formación de comprimidos, preferiblemente se utiliza una boquilla cónica para evitar la obturación.

- 35 La preparación sólida de la presente divulgación se produce preferiblemente granulando un insulinosensibilizador y un ingrediente activo (excepto insulinosensibilizadores) junto con aditivos según sea necesario, tales como un excipiente, un deslizante y similares, mientras se rocía un disolvente (p. ej., agua, etanol) que contiene un aglutinante (preferiblemente polivinilpirrolidona cuando el ingrediente activo es hidrocloreuro de metformina) dispersado o disuelto en el mismo, secando los gránulos obtenidos, mezclando los gránulos con aditivos tales como un excipiente, un desintegrante, un lubricante y similares y a continuación moldeando por compresión la mezcla.

Una preparación revestida también se puede producir revistiendo un producto moldeado obtenido mediante moldeo por compresión como el mencionado anteriormente con una base de revestimiento.

- 40 Como la base de revestimiento en la presente memoria, se puede mencionar, por ejemplo, una base de revestimiento sacárica, una base de revestimiento pelicular soluble en agua, una base de revestimiento pelicular entérico, una base de revestimiento pelicular de liberación sostenida y similares.

Como la base de revestimiento sacárica, se utiliza sacarosa, y además se pueden utilizar en combinación uno o más tipos seleccionados de talco, carbonato cálcico precipitado, gelatina, goma arábiga, pululano, cera de carnauba y similares.

- 45 Como la base de revestimiento pelicular soluble en agua, se pueden mencionar, por ejemplo, polímeros de celulosa tales como hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, hidroxietilcelulosa, metilhidroxietilcelulosa, etc.; polímeros sintéticos tales como poli(dietilaminoacetato de vinilacetato), copolímero de metacrilato de aminoalquilo E [Eudragit E (nombre comercial), Rohm Pharma], polivinilpirrolidona, etc.; polisacáridos tales como pululano, etc.; y similares.

- 50 Como la base de revestimiento pelicular entérico, se pueden mencionar, por ejemplo, polímeros de celulosa tales como ftalato de hidroxipropilmetilcelulosa, acetato-succinato de hidroxipropilmetilcelulosa, carboximetilcelulosa, acetato-ftalato de celulosa, etc.; polímeros acrílicos tales como copolímero de ácido metacrílico L [Eudragit L (nombre comercial), Rohm Pharma], copolímero de ácido metacrílico LD [Eudragit L- 30D55 (nombre comercial), Rohm Pharma], copolímero de ácido metacrílico S [Eudragit S (nombre comercial), Rohm Pharma], etc.; sustancias

naturales tales como goma laca, etc.; y similares.

5 Como la base de revestimiento pelicular de liberación sostenida, se pueden mencionar, por ejemplo, polímeros de celulosa tales como etilcelulosa, etc.; polímeros acrílicos tales como copolímero de metacrilato de aminoalquilo RS [Eudragit RS (nombre comercial), Rohm Pharma], suspensión de copolímero de acrilato de etilo-metacrilato de metilo [Eudragit NE (nombre comercial), Rohm Pharma] etc.; y similares.

Las susodichas bases de revestimiento se pueden utilizar después de mezclar con dos o más de sus tipos en relaciones apropiadas. Para el revestimiento, se pueden utilizar aditivos.

10 Como el aditivo de revestimiento, se pueden mencionar, por ejemplo, un agente de cobertura ligero y/o un agente colorante tal como dióxido de titanio, talco, trióxido de dihierro y similares; plastificantes tales como polietilenglicol, 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.

El revestimiento se realiza según métodos conocidos, por ejemplo, utilizando un equipo de revestimiento.

15 Cuando se produce una preparación revestida revistiendo el susodicho producto moldeado, la proporción del producto moldeado es generalmente 70-99 partes en peso, preferiblemente 90-98 partes en peso, por 100 partes en peso de la preparación revestida.

Además, se puede imprimir una marca o una letra sobre la preparación sólida de la presente divulgación para una capacidad de identificación, y se puede hacer una línea de separación para facilitar la división.

Desde los puntos de vista de la resistencia de la preparación y similares, la preparación sólida de la presente invención preferiblemente se reviste con película.

20 La preparación sólida de la presente divulgación preferiblemente tiene una fase en la que están uniformemente dispersados un insulinosensibilizador y un ingrediente activo (excepto insulinosensibilizadores), que tiene una relación de su tamaño mediano al tamaño mediano de dicho insulinosensibilizador de 0,5 a 15 (preferiblemente de 0,5 a 10).

25 La susodicha relación preferible se aplica a un insulinosensibilizador y un ingrediente activo utilizados como un material de partida (incluyendo un producto pulverizado obtenido mediante pulverización, un producto pulverizado mixto obtenido mediante pulverización junto con un excipiente, y similares, durante el procedimiento de producción de una preparación sólida) para producir la preparación sólida de la presente invención. En otras palabras, la susodicha relación preferible puede haber cambiado durante el procedimiento de producción de la preparación sólida de la presente invención, o durante el procedimiento de conservación de la preparación sólida después de la producción.

30 La preparación sólida de la presente invención muestra preferiblemente un coeficiente de variación del contenido de pioglitazona o una de sus sales de no más de 6%. El coeficiente de variación preferiblemente no es mayor de 4%.

35 Según se utiliza en la presente memoria, "el coeficiente de variación del contenido de pioglitazona o una de sus sales" es un porcentaje (%) obtenido calculando el valor promedio y la desviación estándar de los contenidos de pioglitazona o una de sus sales de múltiples preparaciones sólidas y dividiendo la desviación estándar por el valor promedio. El contenido de pioglitazona o una de sus sales de la preparación sólida se puede medir mediante métodos conocidos (p. ej., cromatografía líquida).

40 Se puede realizar una prueba de disolución según un método descrito en la 14ª edición de la Farmacopea Japonesa. Además, el "tampón de ácido clorhídrico-cloruro potásico (pH 2,0)" que se va a utilizar como una solución de prueba se puede preparar según un método conocido. La cantidad del tampón de ácido clorhídrico-cloruro potásico que se va a utilizar como una solución de prueba es generalmente 900 ml.

La preparación sólida de la presente divulgación se puede administrar oralmente o parenteralmente y con seguridad a mamíferos (p. ej., ratón, rata, conejo, gato, perro, bóvido, caballo, mono, ser humano y similares).

45 La preparación sólida de la presente divulgación y cada componente (p. ej., un insulinosensibilizador tal como hidrocloreto de pioglitazona y similares) en la preparación sólida son útiles como un agente para la profilaxis o el tratamiento de, por ejemplo, la diabetes (p. ej., diabetes tipo 1, diabetes tipo 2, diabetes gestacional, etc.), la hiperlipidemia (p. ej., hipertrigliceridemia, hipercolesterolemia, hipo-HDL-emia, hiperlipidemia posprandial, etc.), tolerancia deteriorada a la glucosa [IGT (por sus siglas en inglés)], complicaciones diabéticas [p. ej., neuropatía, nefropatía, retinopatía, cataratas, macroangioplastia, osteopenia, coma diabético hiperosmolar, una enfermedad infecciosa (p. ej., infección respiratoria, infección del tracto urinario, infección gastrointestinal, infecciones de tejido dérmico blando, infección de las extremidades inferiores, etc.), gangrena diabética, xerostomía, hipoacusia, un trastorno cerebrovascular, un trastorno de la circulación sanguínea periférica, etc.], obesidad, osteoporosis, caquexia (p. ej., caquexia cancerosa, caquexia tuberculosa, caquexia diabética, caquexia hemopática, caquexia por síndrome endocrino, caquexia por enfermedad infecciosa o caquexia debida al síndrome de inmunodeficiencia adquirida),

5 hígado graso, hipertensión, síndrome ovárico poliquístico, enfermedad renal (p. ej., nefropatía diabética, nefritis glomerular, glomeruloesclerosis, síndrome nefrótico, nefroesclerosis hipertensiva, enfermedad renal en fase terminal, etc.), distrofia muscular, infarto de miocardio, angina de pecho, accidente cerebrovascular (p. ej., infarto cerebral, apoplejía cerebral), síndrome de insulinoresistencia, síndrome X, síndrome dismetabólico, hiperinsulinemia, trastorno sensorial inducido por hiperinsulinemia, tumor (p. ej., leucemia, cáncer de mama, cáncer de próstata, cáncer de piel, etc.), síndrome del intestino irritable, diarrea aguda o crónica, enfermedades inflamatorias [p. ej., enfermedad de Alzheimer, artritis reumatoide crónica, espondilitis deformante, osteoartritis, lumbago, gota, inflamación posoperatoria o traumática, remisión de tumefacción, neuralgia, faringolaringitis, cistitis, hepatitis (incluyendo esteatohepatitis no alcohólica), neumonía, pancreatitis, enteropatía inflamatoria, colitis ulcerativa, etc.], síndrome de obesidad visceral, arteriosclerosis (p. ej., aterosclerosis, etc.) y similares.

15 La preparación sólida de la presente divulgación y cada componente (p. ej., un insulinosensibilizador tal como hidroclicloruro de pioglitazona y similares) en la preparación sólida son útiles para la prevención secundaria de diversas enfermedades mencionadas anteriormente (p. ej., prevención secundaria de un episodio cardiovascular tal como un infarto cardíaco, etc.) y supresión del avance (p. ej., supresión del avance de la tolerancia deteriorada a la glucosa hasta diabetes, supresión del avance de la arteriosclerosis en pacientes diabéticos) .

La dosis de la preparación sólida de la presente divulgación solo necesita ser una cantidad eficaz de un insulinosensibilizador y un ingrediente activo (excepto insulinosensibilizadores) contenidos en la preparación sólida.

La dosis eficaz del insulinosensibilizador es, por ejemplo, generalmente 0,01-500 mg/día, preferiblemente 0,1-100 mg/día, para un adulto (peso corporal 60 kg).

20 Particularmente, la cantidad eficaz de hidroclicloruro de pioglitazona es generalmente de 7,5-60 mg/día, preferiblemente 15-60 mg/día, para un adulto (peso corporal 60 kg), cuando el insulinosensibilizador es hidroclicloruro de pioglitazona.

Cuando el insulinosensibilizador es malato de rosiglitazona, la cantidad eficaz de malato de rosiglitazona es generalmente 1-12 mg/día, preferiblemente 2-8 mg/día, para un adulto (peso corporal 60 kg).

25 La cantidad eficaz del ingrediente activo (excepto insulinosensibilizadores) es, por ejemplo, generalmente 0,01-10.000 mg/día, preferiblemente 0,1-5.000 mg/día, para un adulto (peso corporal 60 kg).

Particularmente, la cantidad eficaz de una biguanida (preferiblemente hidroclicloruro de metformina) es generalmente 125-2.550 mg/día, preferiblemente 250-2.550 mg/día, para un adulto (peso corporal 60 kg), cuando el ingrediente activo es la biguanida (preferiblemente hidroclicloruro de metformina) .

30 La frecuencia de la administración de la preparación sólida de la presente divulgación a los susodichos mamíferos al día es preferiblemente 1 o 2 veces, al día, más preferiblemente una vez al día. Particularmente, la preparación sólida de la presente invención se administra preferiblemente una vez a un mamífero antes del desayuno.

35 La preparación sólida de la presente divulgación se puede utilizar en combinación con uno o más agentes farmacéuticos seleccionados de agentes terapéuticos para la diabetes, agentes terapéuticos para complicaciones diabéticas, agentes terapéuticos para la hiperlipidemia, agentes antihipertensivos, agentes antiobesidad, diuréticos, agentes antitrombóticos y similares (posteriormente abreviados a veces en la presente memoria como un fármaco concomitante). Como tales fármacos concomitantes, se pueden utilizar los ejemplificados anteriormente como el ingrediente activo. El momento de la administración de la preparación sólida de la presente divulgación y el del fármaco concomitante no están limitados, y se pueden administrar simultáneamente o de modo alterno al sujeto de la administración. Además, la preparación sólida de la presente divulgación y el fármaco concomitante se pueden administrar a un sujeto de administración como una sola preparación que los contiene,

45 La dosis del fármaco concomitante se puede determinar apropiadamente basándose en la dosis empleada clínicamente. Además, la relación de mezcla de la preparación sólida de la presente divulgación y el fármaco concomitante se puede determinar apropiadamente según el sujeto de la administración, la vía de administración, la enfermedad elegida como objetivo, la condición, la combinación y similares. Por ejemplo, cuando el sujeto de la administración es un ser humano, el fármaco concomitante se puede utilizar en una cantidad de 0,01 a 100 partes en peso por 1 parte en peso de la preparación sólida de la presente invención.

50 La utilización del fármaco concomitante de este modo proporciona efectos superiores tales como 1) potenciar la acción de la preparación sólida de la presente divulgación o el fármaco concomitante (efecto sinérgico sobre la acción de los agentes farmacéuticos), 2) reducir la dosis de la preparación sólida de la presente invención o el fármaco concomitante (efecto de reducción de la dosis de agentes farmacéuticos en comparación con la administración de un solo fármaco), 3) reducir la acción secundaria de la preparación sólida de la presente invención o el fármaco concomitante, y similares.

55 La presente solicitud divulga además un método de producción de una preparación sólida que tiene una fase (parte) en la que están dispersados uniformemente un insulinosensibilizador y un ingrediente activo (excepto insulinosensibilizadores), que comprende granular en lecho fluidizado el insulinosensibilizador y el ingrediente activo

(excepto insulinosensibilizadores) que tiene una relación de su tamaño mediano al tamaño mediano de dicho insulinosensibilizador de 0,5 a 15 (preferiblemente de 0,5 a 10).

5 En la presente, la granulación en lecho fluidizado se realiza según un método conocido de por sí, por ejemplo, utilizando una secadora de granulación fluidizada y similares. Cuando sea necesario, se pueden añadir aditivos tales como un excipiente, un deslizante, un aglutinante y similares durante o antes de la granulación en lecho fluidizado. Alternativamente, los gránulos obtenidos mediante granulación en lecho fluidizado pueden mezclarse con aditivos tales como un excipiente, un desintegrante, un lubricante y similares, según sea necesario, y moldearse por compresión, y el producto moldeado obtenido se puede revestir adicionalmente con una base de revestimiento.

10 Según se utiliza en la presente memoria, como el aditivo y la base de revestimiento, se pueden utilizar los similares a los susodichos. Además, el moldeo por compresión y el revestimiento se realizan del mismo modo que anteriormente.

15 El método de producción de la presente divulgación es útil para la producción de una preparación sólida que contiene un ingrediente activo muy soluble en agua (p. ej., hidrocloreto de metformina) como un método de producción conveniente de una preparación sólida superior en características de preparación tales como uniformidad de contenido y propiedad de disolución del ingrediente activo y un insulinosensibilizador, dureza de la preparación y similares.

La presente divulgación se explica con detalle en lo siguiente haciendo referencia a Ejemplos, Ejemplos de referencia, un Ejemplo comparativo y Ejemplos experimentales, que no se deben considerar limitativos.

20 En los siguientes Ejemplos y Ejemplo comparativo, el tamaño mediano se midió mediante Helos & Rodos (nombre comercial, fabricado por Sympatec). En los Ejemplos, por otra parte, como diversos aditivos tales como estearato magnésico y similares, se utilizaron productos compatibles con la 14^a edición de la Farmacopea Japonesa.

Ejemplos

Ejemplo 1

25 Hidrocloreto de metformina (tamaño mediano: 29 μm , 267,6 g), hidrocloreto de pioglitazona (tamaño mediano: 13 μm , 8,7 g) y almidón de maíz (4,2 g) se pusieron en una secadora de granulación fluidizada (fabricada por POWREX CORPORATION, LAB-1), se granularon mientras se rociaba agua purificada (195 g) que contenía polivinilpirrolidona (19,5 g) y se secaron para dar gránulos.

Celulosa microcristalina (18,87 g), croscarmelosa sódica (16,85 g) y estearato magnésico (1,35 g) se añadieron a y se mezclaron con los gránulos obtenidos.

30 La mezcla en polvo obtenida se formó como comprimidos utilizando una máquina de formación de comprimidos (fabricada por Kikusui Seisakusho, Ltd., Correct12HUK) (tamaño de los comprimidos: diámetro largo 13,5 mm x diámetro corto 8,5 mm, presión de compresión: 9,6 kN/cm²) para dar comprimidos que pesaban 630 mg por comprimido.

Ejemplo 2

35 Hidrocloreto de metformina (tamaño mediano: 29 μm , 2.283,1 g), hidrocloreto de pioglitazona (tamaño mediano: 13 μm , 75,5 g), Sylsias320 (nombre comercial, Fuji Silysia Chemical Ltd., 1,4 g), celulosa microcristalina (85,7 g) se pusieron en una secadora de granulación fluidizada (fabricada por POWREX CORPORATION, FD-3SN), se granularon mientras se rociaba agua purificada (1.507 g) que contenía polivinilpirrolidona (150,7 g) y se secaron para dar gránulos.

40 Celulosa microcristalina (170 g), croscarmelosa sódica (137,8 g) y estearato magnésico (9,1 g) se añadieron a y se mezclaron con los gránulos obtenidos.

45 La mezcla en polvo obtenida se formó como comprimidos utilizando una máquina de formación de comprimidos (fabricada por Kikusui Seisakusho, Ltd., Correct12HUK) (tamaño de los comprimidos: diámetro largo 13,5 mm x diámetro corto 8,5 mm, presión de compresión: 9,6 kN/cm²) para dar comprimidos que pesaban 638 mg por comprimido.

50 Los comprimidos obtenidos (1.200 g) se vertieron en un aparato de revestimiento pelicular (Hicoater 30, fabricado por POWREX CORPORATION), y el revestimiento se realizó rociando una solución de revestimiento a una temperatura de entrada de 80°C y a 2,0 g/min. para dar comprimidos revestidos con película que pesaban 657 mg por comprimido. Como la solución de revestimiento, se utilizó una dispersión de hidroxipropilmetilcelulosa (22,0 g), polietilenglicol 6000 (4,2 g), óxido de titanio (4,2 g) y talco (4,2 g) en agua purificada (446 g).

Ejemplo 3

Hidrocloreto de metformina (tamaño mediano: 29 μm , 2.318,2 g), hidrocloreto de pioglitazona (tamaño mediano: 13

µm, 45,1 g), Sylysia320 (nombre comercial, Fuji Silysia Chemical Ltd., 1,4 g) y celulosa microcristalina (86,4 g) se pusieron en una secadora de granulaci3n fluidizada (fabricada por POWREX CORPORATION, FD-3SN), se granularon mientras se rociaba agua purificada (1.500 g) que contenía polivinilpirrolidona (150 g) y se secaron para dar gránulos.

- 5 Celulosa microcristalina (170 g), croscarmelosa s3dica (138,2 g) y estearato magnésico (9,0 g) se ańadieron a y se mezclaron con los gránulos obtenidos.

La mezcla en polvo obtenida se form3 como comprimidos utilizando una máquina de formaci3n de comprimidos (fabricada por Kikusui Seisakusho Ltd., Correct12HUK) (tamańo de los comprimidos: diámetro largo 17,5 mm x diámetro corto 9,5 mm, presi3n de compresi3n: 11 kN/cm²) para dar comprimidos que pesaban 1.070 mg por comprimido.

- 10 Los comprimidos obtenidos (1.200 g) se vertieron en un aparato de revestimiento pelicular (Hicoater 30, fabricado por POWREX CORPORATION), y el revestimiento se realiz3 rociando una soluci3n de revestimiento a una temperatura de la entrada de 80°C y a 2,0 g/min. para dar comprimidos revestidos con película que pesaban 1.100 mg por comprimido. Como la soluci3n de revestimiento, se utiliz3 una dispersi3n de hidroxipropilmetilcelulosa (20,7 g), polietilenglicol 6000 (4,0 g), óxido de titanio (4,0 g) y talco (4,0 g) en agua purificada (327 g).

Ejemplo 4

Hidrocloreuro de metformina (tamańo mediano: 29 µm, 2.325,6 g), hidrocloreuro de pioglitazona (tamańo mediano: 13 µm, 38,4 g), Sylysia320 (nombre comercial, Fuji Silysia Chemical Ltd., 1,4 g) y celulosa microcristalina (88,1 g) se pusieron en una secadora de granulaci3n fluidizada (fabricada por POWREX CORPORATION, FD-3SN), se granularon mientras se rociaba agua purificada (1.491 g) que contenía polivinilpirrolidona (149,1 g) y se secaron para dar gránulos.

- 20 Celulosa microcristalina (170 g), croscarmelosa s3dica (137,1 g) y estearato magnésico (8,8 g) se ańadieron a y se mezclaron con los gránulos obtenidos.

La mezcla en polvo obtenida se form3 como comprimidos utilizando una máquina de formaci3n de comprimidos (fabricada por Kikusui Seisakusho Ltd., Correct12HUK) (tamańo de los comprimidos: diámetro largo 20,0 mm x diámetro corto 10,0 mm, presi3n de compresi3n: 11 kN/cm²) para dar comprimidos que pesaban 1.255 mg por comprimido.

- 25 Los comprimidos obtenidos (1.200 g) se vertieron en un aparato de revestimiento pelicular (Hicoater 30, fabricado por POWREX CORPORATION), y el revestimiento se realiz3 rociando una soluci3n de revestimiento a una temperatura de la entrada de 80°C y a 2,0 g/min. para dar comprimidos revestidos con película que pesaban 1.290 mg por comprimido. Como la soluci3n de revestimiento, se utiliz3 una dispersi3n de hidroxipropilmetilcelulosa (20,8 g), polietilenglicol 6000 (3,9 g), óxido de titanio (3,9 g) y talco (3,9 g) en agua purificada (325 g).

- 30 Ejemplo 5

Hidrocloreuro de pioglitazona (tamańo mediano: 13 µm) (10.000 g) y celulosa microcristalina (2500 g) se vertieron en un mezclador (POWREX CORPORATION, granulador vertical) y se mezclaron mediante agitaci3n. La mezcla obtenida se pulveriz3 en una pulverizadora de molino de chorro (NPK Co., Ltd., 100SP) para dar un producto pulverizado (tamańo mediano 3,6 µm) de una mezcla de hidrocloreuro de pioglitazona/celulosa microcristalina.

- 35 Hidrocloreuro de metformina (tamańo mediano: 29 µm, 4.250 g), un producto pulverizado (tamańo mediano 3,6 µm, 103,3 g) de una mezcla de hidrocloreuro de pioglitazona/celulosa microcristalina y celulosa microcristalina (131,9 g) se vertieron en una secadora de granulaci3n fluidizada (POWREX CORPORATION, FD-5S), se granularon mientras se rociaba agua purificada (1.375 g) que contenía polivinilpirrolidona (215 g), y se secaron para dar gránulos.

Celulosa microcristalina (320 g), croscarmelosa s3dica (253,4 g) y estearato magnésico (16,5 g) se ańadieron a y se mezclaron con los gránulos obtenidos.

- 45 La mezcla en polvo obtenida se form3 como comprimidos utilizando una máquina de formaci3n de comprimidos (fabricada por Kikusui Seisakusho Ltd., Correct12HUK) (tamańo de los comprimidos: diámetro largo 17,5 mm x diámetro corto 9,5 mm, presi3n de compresi3n: 20 kN/troquel) equipada con una boquilla c3nica para dar comprimidos que pesaban 1.070 mg por comprimido.

- 50 Los comprimidos obtenidos (3.600 g) se vertieron en un aparato de revestimiento pelicular (DRIACOATER500, fabricado por POWREX CORPORATION) y una soluci3n de revestimiento se roci3 a una temperatura de la entrada de 80°C a 15,0 g/min. para dar comprimidos revestidos con película que pesaban 1.100 mg por comprimido. Como la soluci3n de revestimiento, se utiliz3 una dispersi3n de hidroxipropilmetilcelulosa (63,8 g), polietilenglicol 6000 (12,3 g), óxido de titanio (12,3 g) y talco (12,3 g) en agua purificada (1.000 g).

Ejemplo 6

5 Hidrocloruro de pioglitazona (tamaño mediano: 13 μm , 10.000 g) y celulosa microcristalina (2500 g) se vertieron en un mezclador (POWREX CORPORATION, granulador vertical) y se mezclaron mediante agitación. La mezcla obtenida se pulverizó en una pulverizadora de molino de chorro (NPK Co., Ltd., 100SP) para dar un producto pulverizado (tamaño mediano 3,6 μm) de una mezcla de hidrocloruro de pioglitazona/celulosa microcristalina.

Hidrocloruro de metformina (tamaño mediano: 29 μm , 4.500 g), un producto pulverizado (tamaño mediano 3,6 μm , 185,9 g) de una mezcla de hidrocloruro de pioglitazona/celulosa microcristalina y celulosa microcristalina (127,5 g) se vertieron en una secadora de granulación fluidizada (POWREX CORPORATION, FD-5S), se granularon mientras se rociaba agua purificada (1.485 g) que contenía polivinilpirrolidona (297 g) y se secaron para dar gránulos.

10 Celulosa microcristalina (342 g), croscarmelosa sódica (271,5 g) y estearato magnésico (18 g) se añadieron a y se mezclaron con los gránulos obtenidos.

15 La mezcla en polvo obtenida se formó como comprimidos utilizando una máquina de formación de comprimidos (fabricada por Kikusui Seisakusho Ltd., Correct12HUK) (tamaño de los comprimidos: diámetro largo 13,5 mm x diámetro corto 8,5 mm, presión de compresión: 15 kN/troquel) equipada con una boquilla cónica para dar comprimidos que pesaban 638 mg por comprimido.

20 Los comprimidos obtenidos (3.600 g) se vertieron en un aparato de revestimiento pelicular (DRIACOATER500, fabricado por POWREX CORPORATION) y una solución de revestimiento se roció a una temperatura de la entrada de 80°C a 15,0 g/min. para dar comprimidos revestidos con película que pesaban 657 mg por comprimido. Como la solución de revestimiento, se utilizó una dispersión de hidroxipropilmetilcelulosa (67,4 g), polietilenglicol 6000 (13 g), óxido de titanio (13 g) y talco (13 g) en agua purificada (1.064 g).

Ejemplo de referencia 1

[Producción de agente de revestimiento]

25 Hidroxipropilmetilcelulosa 2910 (TC-5) (350,4 g) y polietilenglicol 6000 (72 g) se disolvieron en agua purificada (4.320 g). Óxido de titanio (48 g) y trióxido de dihierro amarillo (9,6 g) se redispersaron en la solución obtenida para dar un agente de revestimiento.

[Producción de comprimido simple]

30 Ácido (E)-4-[4-(5-metil-2-fenil-4-oxazolilmetoxi)enciloxiimino]-4-fenilbutírico (posteriormente abreviado en la presente memoria como Compuesto A, 1.184 g), lactosa (1.991 g), almidón de maíz (366,3 g) y croscarmelosa sódica (233,9 g) se pusieron en una secadora granuladora de lecho fluidizado (fabricada por POWREX CORPORATION), se precalentaron, se mezclaron y se granularon mientras se rociaba una solución acuosa (2.591 g) que contenía hidroxipropilcelulosa (142,5 g). El polvo granulado obtenido (3.696 g) se hizo pasar a través de un molino eléctrico (fabricado por Showa Chemical Machinery Engineering) para dar un polvo dimensionado. El polvo dimensionado obtenido (3.485 g), almidón de maíz (127,1 g) y estearato magnésico (18,15 g) se mezclaron en un mezclador de tambor (fabricado por Showa chemical machinery engineering) y el polvo mixto obtenido se formó como comprimidos en una máquina de formación de comprimidos (fabricada por Kikusui Seisakusho Ltd.) para dar comprimidos simples.

[Producción de comprimido revestido con película]

40 El susodicho agente de revestimiento se roció sobre los 24.000 comprimidos simples obtenidos en una máquina de revestimiento pelicular (fabricada por POWREX CORPORATION) para dar comprimidos revestidos con película (24.000 comprimidos) que contenían 32,0 mg de Compuesto A por comprimido y que tenían la siguiente formulación.

Formulación de comprimidos (composición por comprimido):

(comprimido simple)

1)	Compuesto A	32,0	mg
2)	lactosa	53,8	mg
3)	almidón de maíz	13,75	mg
4)	croscarmelosa sódica	6,05	mg
5)	hidroxipropilcelulosa	3,85	mg
6)	estearato magnésico	0,55	mg
total		110,0	mg

(componentes de la película)

7)	hidroxipropilmetilcelulosa 2910	2,92	mg
8)	polietilenglicol 6000	0,6	mg
9)	óxido de titanio	0,4	mg
10)	trióxido de dihierro amarillo	0,08	mg
total		114,0	mg

5

Ejemplo de referencia 2

[Producción de agente de revestimiento]

10 Hidroxipropilmetilcelulosa 2910 (TC-S) (101,9 g) y polietilenglicol 6000 (20,4 g) se disolvieron en agua purificada (1.224 g). Óxido de titanio (13,6 g) y trióxido de dihierro amarillo (0,136 g) se dispersaron en la solución obtenida para dar un agente de revestimiento.

[Producción de comprimido simple]

Del mismo modo que en el Ejemplo de referencia 1, se preparó un polvo mixto y el polvo mixto obtenido se formó como comprimidos mediante una máquina de formación de comprimidos (Kikusui Seisakusho Ltd.) para dar comprimidos simples.

15 [Producción de comprimido revestido con película]

El susodicho agente de revestimiento se roció sobre los 600 comprimidos simples obtenidos en una máquina de revestimiento pelicular (fabricada por Freund Corporation) para dar comprimidos revestidos con película (600 comprimidos) que contenían 48,0 mg de Compuesto A por comprimido y que tenían la siguiente formulación.

Formulación de comprimido (composición por comprimido):

20 (comprimido simple)

1)	Compuesto A	48,0	mg
2)	lactosa	80,7	mg
3)	almidón de maíz	20,625	mg
4)	croscarmelosa sódica	9,075	mg
5)	hidroxipropilcelulosa	5,775	mg
6)	estearato magnésico	0,825	mg
total		165,0	mg

(componentes de la película)

7)	hidroxipropilmetilcelulosa 2910	4,494	mg
8)	polietilenglicol 6000	0,9	mg
9)	óxido de titanio	0,6	mg
10)	trióxido de dihierro amarillo	0,006	mg
total		171,0	mg

Ejemplo de referencia 3

[Producción de agente de revestimiento]

- 5 Hidroxipropilmetilcelulosa 2910 (TC-5) (101,2 g) y polietilenglicol 6000 (20,4 g) se disolvieron en agua purificada (1224 g). Óxido de titanio (13,6 g) y trióxido de dihierro amarillo (0,816 g) se dispersaron en la solución obtenida para dar un agente de revestimiento.

[Producción de comprimido simple]

- 10 Del mismo modo que el Ejemplo de referencia 1, se preparó un polvo mixto y el polvo mixto obtenido se formó como comprimidos mediante una máquina de formación de comprimidos (Kikusui Seisakusho Ltd.) para dar comprimidos simples.

[Producción de comprimido revestido con película]

- 15 El susodicho agente de revestimiento se roció sobre los 320 comprimidos simples obtenidos en una máquina de revestimiento pelicular (fabricada por Freund Corporation) para dar comprimidos revestidos con película (320 comprimidos) que contenían 64,0 mg de Compuesto A por comprimido y que tenían la siguiente formulación.

(comprimido simple)

1)	Compuesto A	64,0	mg
2)	lactosa	107,6	mg
3)	almidón de maíz	27,5	mg
4)	croscarmelosa sódica	12,1	mg
5)	hidroxipropilcelulosa	7,7	mg
6)	estearato magnésico	1,1	mg
total		220,0	mg

(componentes de la película)

7)	hidroxipropilmetilcelulosa 2910	5,952	mg
8)	polietilenglicol 6000	1,2	mg
9)	óxido de titanio	0,8	mg
10)	trióxido de dihierro amarillo	0,048	mg
total		228,0	mg

20 Ejemplo de referencia 4

(Producción de agente de revestimiento)

Hidroxipropilmetilcelulosa 2910 (TC-5) (298,8 g) y polietilenglicol 6000 (60 g) se disolvieron en agua purificada (3.600 g). Óxido de titanio (40 g) y trióxido de dihierro amarillo (1,2 g) se dispersaron en la solución obtenida para

dar un agente de revestimiento.

[Producción de comprimido simple]

5 Compuesto A (1.032 g), lactosa (2657 g), almidón de maíz (425,7 g) y croscarmelosa sódica (260,2 g) se pusieron en una secadora granuladora de lecho fluidizado (fabricada por POWREX CORPORATION), se precalentaron, se
mezclaron y se granularon mientras se rociaba una solución acuosa (2.760 g) que contenía hidroxipropilcelulosa
(165,6 g). El polvo granular obtenido (4.277 g) se hizo pasar a través de un molino eléctrico (fabricado por Showa
Chemical Machinery Engineering) para dar un polvo dimensionado. El polvo dimensionado obtenido (3.696 g),
10 almidón de maíz (134,8 g) y estearato magnésico (19,25 g) se mezclaron en un mezclador de tambor (fabricado por
Showa Chemical Machinery Engineering) y el polvo mixto obtenido se formó como comprimidos mediante una
máquina de formación de comprimidos (Kikusui Seisakusho Ltd.) para dar comprimidos simples.

[Producción de comprimido revestido con película]

El susodicho agente de revestimiento se roció sobre los 27.000 comprimidos simples obtenidos en una máquina de
revestimiento pelicular (fabricada por POWREX CORPORATION) para dar comprimidos revestidos con película,
(27.000 comprimidos) que contenían 24,0 mg de Compuesto A por comprimido y que tenían la siguiente formulación.

15 Formulación de comprimido (composición por comprimido)

(comprimido simple)

1)	Compuesto A	24,0	mg
2)	lactosa	61,8	mg
3)	almidón de maíz	13,75	mg
4)	croscarmelosa sódica	6,05	mg
5)	hidroxipropilcelulosa	3,85	mg
6)	estearato magnésico	0,55	mg
total		110,0	mg

(componentes de la película)

7)	hidroxipropilmetilcelulosa 2910	2,988	mg
8)	polietilenglicol 6000	0,6	mg
9)	óxido de titanio	0,4	mg
10)	trióxido de dihierro amarillo	0,012	mg
total		114,0	mg

Ejemplo comparativo 1

20 Del mismo modo que en el Ejemplo 1, excepto que el hidrocloreto de metformina (tamaño mediano: 29 µm) se
reemplazaba por hidrocloreto de metformina (tamaño mediano: 238 µm), se obtenían comprimidos.

Ejemplo experimental 1

25 Los comprimidos obtenidos en los susodichos Ejemplos y Ejemplo comparativo se evaluaron con respecto a la
uniformidad de contenido de estos fármacos determinando el coeficiente de variación (%) de hidrocloreto de
pioglitazona e hidrocloreto de metformina.

Por especificar, el contenido de hidrocloreto de pioglitazona e hidrocloreto de metformina en los comprimidos se
midió mediante cromatografía líquida, se determinaron el valor promedio y la desviación estándar de 3 comprimidos,
después de lo cual la desviación estándar se dividió por el valor promedio y se calculó su porcentaje. Los resultados
se muestran en la Tabla 1.

30

[Tabla 1] Coeficiente de variación (%) de hidrocóloruro de pioglitazona e hidrocóloruro de metformina

	hidrocóloruro de pioglitazona	hidrocóloruro de metformina
Ejemplo 1	3,5	0,8
Ejemplo 2	0,5	0,3
Ejemplo 3	1,1	0,7
Ejemplo 5	1,0	0,5
Ejemplo 6	0,6	0,5
Ejemplo comparativo 1	7,6	1,2

5 Según se muestra en la Tabla 1, el coeficiente de variación de hidrocóloruro de pioglitazona e hidrocóloruro de metformina en la preparación sólida de la presente invención era pequeño. En otras palabras, la preparación sólida de la presente invención mostraba una uniformidad de contenido de fármaco superior.

Ejemplo experimental 2

10 Los comprimidos obtenidos en los susodichos Ejemplos y Ejemplo comparativo se midieron con respecto a la dureza de los comprimidos en la dirección del diámetro largo utilizando un medidor de la dureza de los comprimidos (fabricado por Toyama Sangyo Co., Ltd.). Los resultados se expresan en un promedio de 3 comprimidos. Los resultados se muestran en la Tabla 2.

[Tabla 2] Dureza de los comprimidos (N)

	Dureza de los comprimidos (N)
Ejemplo 1	181
Ejemplo 2	210
Ejemplo 3	250
Ejemplo 5	223
Ejemplo 6	289
Ejemplo comparativo 1	80

Según se muestra en la Tabla 2, la preparación sólida de la presente invención mostraba una dureza de los comprimidos superior.

15 Ejemplo experimental 3

Los comprimidos obtenidos en los susodichos Ejemplos se evaluaron con respecto a la propiedad de disolución de hidrocóloruro de pioglitazona mediante el método del álabe (50 rpm) que utiliza un tampón de ácido clorhídrico-cloruro potásico (900 ml, 37°C, pH 2,0). Los resultados se muestran en la Tabla 3.

[Tabla 3] Grado de disolución (%) de hidrocóloruro de pioglitazona

tiempo	115 min	130 min	145 min	160 min
Ejemplo 2	85,6	95,8	98,5	99,5
Ejemplo 3	83,1	94,1	97,7	98,6
Ejemplo 5	93,0	100,7	-	-
Ejemplo 6	89,0	100,0	-	-

Según se muestra en la Tabla 3, la preparación sólida de la presente invención mostraba una propiedad de disolución superior de hidrocloreuro de pioglitazona.

Aplicabilidad industrial

- 5 La preparación sólida de la presente divulgación es útil como un fármaco terapéutico para la diabetes y similares y es superior en características de preparación tales como uniformidad de contenido y propiedad de disolución de un insulinosensibilizador y un ingrediente activo (excepto insulinosensibilizadores), dureza de la preparación y similares.

Por otra parte, la preparación sólida de la presente divulgación se puede producir fácilmente mediante un método conveniente.

REIVINDICACIONES

1. Una preparación sólida que tiene una fase en la que están dispersadas uniformemente pioglitazona o una de sus sales y una biguanida, siendo la relación del tamaño mediano de dicha biguanida al tamaño mediano de dicha pioglitazona o una de sus sales de 0,5 a 15.
- 5 2. Una preparación sólida según la reivindicación 1, en la que la biguanida es hidrocloreuro de metformina.
3. Una preparación sólida según la reivindicación 1, en la que la pioglitazona o una de sus sales es hidrocloreuro de pioglitazona.
4. Una preparación sólida según la reivindicación 1 o 2, caracterizada porque tiene una fase en la que están dispersados uniformemente hidrocloreuro de pioglitazona e hidrocloreuro de metformina que tiene una relación de su tamaño mediano al tamaño mediano de dicho hidrocloreuro de pioglitazona de 0,5 a 15.
- 10 5. Una preparación sólida según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, caracterizada porque el tamaño mediano de la pioglitazona o su sal es de 2 a 10 μm .
6. Una preparación sólida según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, caracterizada porque el tamaño mediano de la biguanida es de 10 a 100 μm .
- 15 7. Una preparación sólida según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, que tiene un coeficiente de variación del contenido de pioglitazona o su sal de no más de 6%.
8. Una preparación sólida según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, que eluye no menos de 70% de la pioglitazona o su sal 30 min. después en una prueba de disolución según un método de álabe que utiliza un tampón de ácido clorhídrico-cloruro potásico (pH 2,0) como una solución de prueba a 37°C, 50 rpm.
- 20 9. La preparación sólida según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, que está revestida con película.