

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 556 244**

51 Int. Cl.:

A61K 45/06 (2006.01)

A61K 9/20 (2006.01)

A61K 9/24 (2006.01)

A61K 31/4439 (2006.01)

A61K 31/64 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **21.10.2004 E 04793070 (6)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **18.11.2015 EP 1677792**

54 Título: **Preparación sólida que comprende pioglitazona, glimepirida y un éster de ácido graso de polioxietilensorbitán**

30 Prioridad:

31.10.2003 JP 2003371679

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

14.01.2016

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:

**DOKEN, KAZUHIRO;
KAWANO, TETSUYA;
KOYAMA, HIROYOSHI y
HAMAGUCHI, NAORU**

74 Agente/Representante:

DE ELZABURU MÁRQUEZ, Alberto

Observaciones :

Véase nota informativa (Remarks) en el folleto original publicado por la Oficina Europea de Patentes

ES 2 556 244 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 que comprende pioglitazona, glimepirida y un éster de ácido graso de polioxietilensorbitán

Campo técnico

5 La presente invención se refiere a una preparación sólida que comprende pioglitazona o una de sus sales, glimepirida y un éster de ácido graso de polioxietileno-sorbitán, útil como agente de tratamiento de la diabetes.

Antecedentes de la técnica

Se han descrito las siguientes preparaciones que contienen un sensibilizador de insulina tal como las tiazolidindionas y un secretagogo de insulina:

- 10 1) una composición farmacéutica que comprende un potenciador de la sensibilidad a la insulina en combinación con uno o más antidiabéticos que difieren del potenciador en el mecanismo de acción (véase el documento EP 749751 A);
- 2) una composición que comprende cantidades eficaces sinérgicas de un agente antidiabético sulfonilurea y un agente antidiabético glitazona (véase el documento WO 98/36755);
- 3) una composición farmacéutica que contiene un sensibilizador de insulina, un secretagogo de insulina y un excipiente farmacéuticamente aceptable (véase el documento WO 98/57649); y
- 15 4) una composición farmacéutica que contiene un sensibilizador de insulina, una cantidad sub-máxima de un secretagogo de insulina, y un excipiente farmacéuticamente aceptable (véase el documento WO 99/03746). El documento WO03/066028 describe un método para preparar formas farmacéuticas orales de administración de fármacos tanto de liberación inmediata como de liberación sostenida. En el documento WO03066028, el método incluye el uso de partículas del fármaco de liberación inmediata, incluyendo sulfonilureas, que son iguales a o
- 20 menores de 10 micras de diámetro, aplicadas como una capa o recubrimiento sobre un núcleo del fármaco de liberación prolongada, siendo la capa o recubrimiento las propias partículas del fármaco, aplicadas como una suspensión acuosa, o una mezcla sólida que contiene el fármaco en mezcla con un material que se disgrega rápidamente en el fluido gástrico.

25 Es preferible que en una preparación sólida que comprende un sensibilizador de insulina, y un secretagogo de insulina; los ingredientes activos sean biológicamente equivalentes a los que están contenidos en dos preparaciones sólidas separadas como un único ingrediente activo.

30 Sin embargo, los presentes inventores encontraron por primera vez un problema en una preparación sólida que comprende pioglitazona o una de sus sales, y glimepirida, esto es, encontraron que dicha preparación sólida tenía propiedad es de disolución de la glimepirida indeseables, esto es, la velocidad de disolución de la glimepirida de dicha preparación sólida era más lenta en comparación con la de "una preparación sólida que contenía glimepirida como único ingrediente activo".

Descripción de la invención

35 Los presentes inventores estudiaron intensamente para resolver el problema anterior. Como resultado, encontraron que las propiedades de disolución de la glimepirida podrían ser mejoradas incorporando un éster de ácido graso de polioxietileno-sorbitán en la preparación sólida y en consecuencia completaron la presente invención.

Esto es, la presente invención proporciona

- 40 (1) una preparación sólida que consiste en una capa que contiene pioglitazona o una de sus sales y una capa que contiene glimepirida y un éster de ácido graso de polioxietileno-sorbitán incluyendo polisorbato 20, polisorbato 40, polisorbato 60, polisorbato 65 y polisorbato 80 o una mezcla de dos o más de dichos ésteres de ácido graso de polioxietileno-sorbitán;
- (2) la preparación sólida según el punto 1 anterior, en donde la pioglitazona o una de sus sales es hidrocloreto de pioglitazona;
- (3) la preparación sólida según el punto 1 anterior, en donde el éster de ácido graso de polioxietileno-sorbitán es polisorbato 80;
- 45 (4) la preparación sólida según el punto 1 anterior, que comprende una capa que contiene hidrocloreto de pioglitazona y una capa que comprende glimepirida y polisorbato 80.

Exposición detallada de la invención

Un sensibilizador de insulina significa cualquier fármaco que restablece la función deteriorada de un receptor de insulina al estado original y de este modo mejora la resistencia a la insulina. El ejemplo específico del sensibilizador de insulina utilizado en la presente invención es pioglitazona.

- 5 El sensibilizador de insulina puede estar en la forma de una sal. Dicha sal puede ser una sal farmacológicamente aceptable, tal como las sales con bases inorgánicas, sales con bases orgánicas, sales con ácidos inorgánicos, sales con ácidos orgánicos, y sales con aminoácidos básicos o ácidos.

Los ejemplos preferidos de las sales con bases inorgánicas incluyen sales con metales alcalinos tales como sodio y potasio; con metales alcalino-térreos tales como calcio y magnesio; con aluminio, amonio y similares.

- 10 Los ejemplos preferidos de las sales con bases orgánicas incluyen sales con trimetilamina, trietilamina, piridina, picolina, etanolamina, dietanolamina, trietanolamina, dicitohexilamina, N,N-dibenciletilendiamina y similares.

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

- 15 Los ejemplos preferidos de las sales con ácidos orgánicos incluyen 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.

Los ejemplos preferidos de las sales con aminoácidos básicos incluyen sales con arginina, lisina, ornitina y similares.

Los ejemplos preferidos de las sales con aminoácidos ácidos incluyen sales con ácido aspártico, ácido glutámico y similares.

- 20 El sensibilizador de insulina puede ser anhidro o hidratado.

El sensibilizador de insulina utilizado en la presente invención es pioglitazona o una de sus sales y preferiblemente hidrocloreuro de pioglitazona.

Un secretagogo de insulina utilizado en la presente invención es glimepirida.

- 25 El secretagogo de insulina puede estar en la forma de sal similar a la del sensibilizador de insulina mencionado antes y puede ser anhidro o hidratado.

El secretagogo de insulina es un agente de sulfonilurea, esto es glimepirida.

Un éster de ácido graso de polioxietileno-sorbitán utilizado en la presente invención incluye polisorbato 20, polisorbato 40, polisorbato 60, polisorbato 65, polisorbato 80 y similares.

El éster de ácido graso de polioxietileno-sorbitán es preferiblemente polisorbato 80.

- 30 El éster de ácido graso de polioxietileno-sorbitán utilizado en la presente invención puede ser una mezcla de dos o más ésteres de ácido graso de polioxietileno-sorbitán en una proporción apropiada.

- 35 Si se utiliza laurilsulfato de sodio, un éster estearato de sacarosa (HLB16) o polioxietileno(160) polioxipropileno(30)glicol (nombre comercial: Pluronic F68) en lugar del éster de ácido graso de polioxietileno-sorbitán en la preparación sólida de la presente invención, no se puede alcanzar un buen efecto de mejora sobre las propiedades de disolución de la glimepirida.

La preparación sólida de la presente invención es en particular preferiblemente una preparación sólida que comprende hidrocloreuro de pioglitazona, glimepirida y polisorbato 80.

- 40 **La** preparación sólida de la presente invención puede contener aditivos convencionalmente utilizados en el campo de la tecnología farmacéutica. Dichos aditivos incluyen excipientes, disgregantes, aglutinantes, lubricantes, agentes colorantes, ajustadores de pH, estabilizantes, correctivos, edulcorantes, saborizantes, agentes fluidizantes y similares. Las cantidades utilizadas de aditivos se determinan de acuerdo con cantidades convencionalmente utilizadas en el campo de la tecnología farmacéutica.

- 45 Los excipientes incluyen almidones tales como almidón de maíz, almidón de patata, almidón de trigo, almidón de arroz, almidón (α) parcialmente pregelatinizado, almidón (α) pregelatinizado y almidón poroso; sacáridos o alcoholes de azúcar tales como lactosa, fructosa, glucosa, manitol y sorbitol; fosfato de calcio anhidro, celulosa cristalina, carbonato de calcio precipitado, silicato de calcio, y similares. Debido a que la preparación sólida de la presente invención contiene un éster de ácido graso de polioxietileno-sorbitán, su dureza tiende a disminuir. Por lo tanto, la preparación sólida de la presente invención contiene preferiblemente celulosa cristalina como un excipiente con el fin

de aumentar la dureza. La cantidad utilizada de celulosa cristalina es preferiblemente 5 a 60 partes en peso, más preferiblemente 10 a 50 partes en peso basado en 100 partes en peso de la preparación sólida.

5 Los disgregantes incluyen carboximetilcelulosa, carboximetilcelulosa cálcica, carboximetilalmidón de sodio, croscarmelosa sódica, crospovidona, hidroxipropilcelulosa de baja sustitución, hidroxipropil almidón y similares. La cantidad utilizada del disgregante es preferiblemente 0,5 a 25 partes en peso, más preferiblemente 1 a 15 partes en peso basado en 100 partes en peso de la preparación sólida.

Los aglutinantes incluyen hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, povidona (polivinilpirrolidona), goma arábica polvo y similares. La cantidad utilizada del aglutinante es preferiblemente 0,1 a 50 partes en peso, más preferiblemente 0,5 a 40 partes en peso basado en 100 partes en peso de la preparación sólida.

10 Los lubricantes incluyen estearato de magnesio, estearato de calcio, talco, éster de ácido graso de sacarosa, estearilfumarato de sodio y similares.

Los agentes colorantes incluyen colorantes alimentarios tales como Color alimentario amarillo N° 5 (amarillo ocajo, igual al Color alimentario amarillo N° 6 en Estados Unidos), Color alimentario rojo N° 2 y Color alimentario azul N° 2; pigmentos lacas alimentarios, sesquióxido de hierro y similares.

15 Los ajustadores de pH incluyen citrato, fosfato, carbonato, tartrato, fumarato, acetato, sal de aminoácido y similares.

Los estabilizantes incluyen tocoferol, edetato tetrasódico, amida de ácido nicotínico, ciclodextrinas y similares.

Los correctivos incluyen ácido ascórbico, ácido cítrico, ácido tartárico, ácido málico y similares.

Los edulcorantes incluyen aspartamo, acesulfamo K, taumatina, sacarina sódica, glicirricinato de dipotasio y similares.

20 Los sabores incluyen mentol, aceite de menta, aceite de limón, vainilla y similares.

Los agentes fluidizantes incluyen ácido silícico anhidro ligero, dióxido de silicio hidratado y similares. El ácido silícico anhidro ligero contiene dióxido de silicio hidratado ($\text{SiO}_2 \cdot n\text{H}_2\text{O}$) (en donde n indica un número entero) como el principal constituyente y específicamente incluye Sylysia 320 (nombre comercial; Fuji Silysia Chemical LTD), AEROSIL 200 (nombre comercial, Nippon Aerosil CO., LTD) y similares.

25 Se pueden utilizar dos o más de los aditivos mencionados antes como una mezcla en una proporción apropiada.

Las formas farmacéuticas de la preparación sólida de la presente invención incluyen preparaciones orales tales como comprimidos (incluyendo comprimidos sublinguales y comprimidos que disgregan intraoralmente). La preparación sólida de la presente invención es preferiblemente un comprimido (preferiblemente un comprimido de capas).

30 La preparación sólida de la presente invención puede tener forma redonda, forma de cápsula o forma oblonga.

El contenido de pioglitazona o una de sus sales en la preparación sólida de la presente invención es, por ejemplo, 0,01 a 98 partes en peso, preferiblemente 1 a 90 partes en peso por 100 partes en peso de la preparación sólida de la presente invención.

35 Específicamente, cuando el sensibilizador de insulina es hidrocloreuro de pioglitazona, el contenido de hidrocloreuro de pioglitazona en la preparación sólida de la presente invención es preferiblemente 0,01 a 70 partes en peso, más preferiblemente 2 a 60 partes en peso, por 100 partes en peso de la preparación sólida de la presente invención.

El contenido de glimepirida en la preparación sólida de la presente invención es, por ejemplo, 0,01 a 95 partes en peso, preferiblemente 0,03 a 90 partes en peso por 100 partes en peso de la preparación sólida de la presente invención.

40 El contenido de éster de ácido graso de polioxietileno-sorbitán en la preparación sólida de la presente invención es, por ejemplo, 0,01 a 30 partes en peso, preferiblemente 0,05 a 20 partes en peso, más preferiblemente 0,2 a 1 partes en peso por 100 partes en peso de la preparación sólida de la presente invención.

45 Cuando se incorpora un éster de ácido graso de polioxietileno-sorbitán a una preparación, el éster de ácido graso de polioxietileno-sorbitán se oxida para generar formaldehído que puede afectar adversamente a la estabilidad de un ingrediente activo en la preparación. Además, se produce una disminución en la dureza de una preparación debido a un aumento en el contenido de éster de ácido graso de polioxietileno-sorbitán en la preparación. Por lo tanto, el contenido de éster de ácido graso de polioxietileno-sorbitán en la preparación de la presente invención es preferiblemente la cantidad mínima que sea suficiente para producir el efecto deseado (p. ej. mejora en las propiedades de disolución de la glimepirida), por ejemplo, 0,7 partes en peso o menos por 100 partes en peso de la preparación sólida de la presente invención.

50

La preparación sólida de la presente invención se puede producir mediante la formulación de pioglitazona o una de sus sales, glimepirida y un éster de ácido graso de polioxietileno-sorbitán, y si es necesario con los aditivos mencionados antes según un método convencional del campo de la tecnología farmacéutica.

5 La formulación se puede realizar mediante la combinación de mezcla, granulación, llenado en cápsulas, compresión, recubrimiento y similares de modo apropiado. Se realiza la mezcla utilizando un mezclador tal como un mezclador en forma de V o un mezclador giratorio y se realiza la granulación utilizando un granulador tal como un granulador con agitación de alta velocidad o un granulador de lecho fluido. Se realiza la compresión utilizando, por ejemplo, una máquina de comprimir de un solo punzón o una máquina de comprimir rotativa y normalmente con una presión de 1 a 35 kN/cm². El recubrimiento se lleva a cabo, por ejemplo, utilizando una máquina de recubrimiento con película y una base de recubrimiento puede ser, por ejemplo, una base de recubrimiento de azúcar, una base de recubrimiento de película soluble en agua, una base de recubrimiento de película entérica, una base de recubrimiento de película de liberación sostenida o similares.

15 La base de recubrimiento de azúcar puede ser, por ejemplo, un sacárido o alcohol de azúcar tal como sacarosa o eritritol, y se puede utilizar también en combinación con una o más especies seleccionadas de talco, carbonato de calcio precipitado, gelatina, goma arábiga, pululano, cera carnauba y similares.

La base de recubrimiento de película soluble en agua incluye polímeros de celulosa tales como hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, hidroxietilcelulosa y metilhidroxietilcelulosa; polímeros sintetizados tales como polivinilacetato dietilaminoacetato, copolímero E de aminoalquilmacrilato [Eudragit E (nombre comercial), Roehm Pharma] y povidona (polivinilpirrolidona); polisacáridos tales como pululano; y similares.

20 La base de recubrimiento de película entérica incluye polímeros de celulosa tales como ftalato de hidroxipropilmetilcelulosa, acetato succinato de hidroxipropilmetilcelulosa, carboximetilcelulosa y acetato ftalato de celulosa; polímeros de ácido acrílico tales como copolímero L de ácido metacrílico [Eudragit L (nombre comercial), Roehm Pharma], copolímero LD de ácido metacrílico [Eudragit L-30D55 (nombre comercial), Roehm Pharma] y copolímero S de ácido metacrílico [Eudragit S (nombre comercial), Roehm Pharma]; productos naturales tales como shellac; y similares.

25 La base de recubrimiento de película de liberación sostenida incluye polímeros de celulosa tales como etilcelulosa; polímeros de ácido acrílico tales como copolímero RS de aminoalquilmacrilato [Eudragit RS (nombre comercial), Roehm Pharma] y suspensión de copolímero de acrilato de etilo/metacrilato de metilo [Eudragit NE (nombre comercial), Roehm Pharma]; acetato de celulosa; y similares.

30 Se pueden mezclar dos o más de las bases de recubrimiento mencionadas antes en proporción apropiada y se pueden utilizar después. En una etapa de recubrimiento, se pueden utilizar también aditivos de recubrimiento.

Los aditivos de recubrimiento incluyen un agente de bloqueo de la luz y/o un agente colorante tal como dióxido de titanio, talco y sesquióxido de hierro; un plastificante tal como polietilenglicol, citrato de trietilo, aceite de ricino y polisorbatos; ácido orgánico tal como ácido cítrico, ácido tartárico, ácido málico y ácido ascórbico; y similares

35 El recubrimiento se realiza por un método conocido, por ejemplo, utilizando una máquina para recubrimiento con película.

La preparación sólida de la presente invención puede ser estampada con una marca o una letra para identificación y puede tener una línea de escisión para ser dividida.

La preparación sólida de la presente invención se produce por los siguientes procedimientos.

40 1) Una vez que la pioglitazona o una de sus sales se mezcla con aditivos tales como excipientes, se granula la mezcla mientras se rocía con una dispersión o solución de aditivos tales como aglutinantes (preferiblemente povidona) en un disolvente (p. ej. agua). Los gránulos resultantes se mezclan con aditivos tales como disgregantes y lubricantes para obtener una mezcla en polvo.

45 Se granula una dispersión o solución de glimepirida, un éster de ácido graso de polioxietileno-sorbitán (preferiblemente polisorbato 80) y aditivos tales como aglutinantes en un disolvente (p. ej. agua) mediante pulverización de los mismos sobre aditivos tales como excipientes. Los gránulos resultantes se mezclan con aditivos tales como disgregantes y lubricantes para obtener una mezcla en polvo.

50 La mezcla en polvo que contiene pioglitazona o una de sus sales y la mezcla en polvo que contiene glimepirida obtenidas de este modo se dividen en capas y después se comprimen para producir la preparación sólida (un comprimido de dos capas) de la presente invención.

2) Una vez que la pioglitazona o una de sus sales se ha mezclado con aditivos, tales como excipientes, se granula la mezcla mientras se rocía con una dispersión o solución de aditivos tales como aglutinantes (preferiblemente povidona) en un disolvente (p. ej. agua). Los gránulos resultantes se mezclan con aditivos tales como disgregantes y lubricantes y después se comprimen en un núcleo de comprimido.

Se granula una dispersión o solución de glimepirida, un éster de ácido graso de polioxietileno-sorbitán (preferiblemente polisorbato 80) y aditivos tales como aglutinantes en un disolvente (p. ej. agua) mediante pulverización de los mismos sobre aditivos tales como excipientes. Los gránulos resultantes se mezclan con aditivos tales como disgregantes y lubricantes para obtener una mezcla en polvo.

- 5 La mezcla en polvo obtenida de este modo como una capa externa y el núcleo de comprimido descrito anteriormente se comprimen para producir la preparación sólida (un comprimido recubierto en seco) de la presente invención.

- 3) Una vez que la pioglitazona o una de sus sales se ha mezclado con aditivos, tales como excipientes, se granula la mezcla mientras se rocía con una dispersión o solución de aditivos tales como aglutinantes (preferiblemente povidona) en un disolvente (p. ej. agua). Los gránulos resultantes se mezclan con aditivos tales como disgregantes y lubricantes, y después se comprimen en un comprimido. Este comprimido se recubre con una solución de película de glimepirida, un éster de ácido graso de polioxietileno-sorbitán (preferiblemente polisorbato 80), una base de recubrimiento y aditivos tales como agentes bloqueadores de la luz para producir la preparación sólida (un comprimido recubierto con película) de la presente invención.
- 10

- Entre estos procedimientos, se prefiere el procedimiento 1) anterior. Una preparación sólida obtenida por el procedimiento 1) anterior es excelente en cuanto a las propiedades de disolución de la pioglitazona o de una de sus sales y de la glimepirida, y específicamente tiene excelentes propiedades de disolución de la glimepirida que son equivalentes a las de "una preparación sólida que contiene glimepirida como único ingrediente activo". Una preparación sólida obtenida por el procedimiento 1) anterior, es excelente también en cuanto a la uniformidad de contenido de glimepirida.
- 15

- Entre las formas farmacéuticas unitarias individuales (p. ej. comprimidos) de la preparación sólida de la presente invención, hay poca variación en el contenido de glimepirida. La preparación sólida de la presente invención también tiene buena estabilidad de almacenamiento y presenta una eficacia médica estable.
- 20

- La preparación sólida de la presente invención es una preparación sólida que consiste en "una capa que contiene pioglitazona o una de sus sales" y "una capa que contiene glimepirida y un éster de ácido graso de polioxietileno-sorbitán".
- 25

- La "capa que contiene pioglitazona o una de sus sales" preferiblemente contiene además excipientes (p. ej. lactosa) y aglutinantes (p. ej. povidona) y puede contener además disgregantes (p. ej. croscarmelosa sódica) y lubricantes (p. ej. estearato de magnesio). Cuando la "capa que contiene pioglitazona o una de sus sales" contiene povidona como aglutinante, se obtiene una preparación sólida que es excelente en cuanto a la disolución de la pioglitazona o una sal de la misma a partir de dicha preparación sólida, por ejemplo, una preparación sólida que tiene un patrón estable de disolución de la pioglitazona o una sal de la misma y en donde hay poca diferencia en el patrón de disolución (en particular, el patrón de disolución en el inicio de la disolución) entre las formas farmacéuticas unitarias individuales de dicha preparación sólida.
- 30

- La pioglitazona o una de sus sales de la "capa que contiene pioglitazona o una de sus sales" es preferiblemente hidrocloreuro de pioglitazona.
- 35

- La "capa que contiene glimepirida y un éster de ácido graso de polioxietileno-sorbitán" preferiblemente contiene además excipientes (p. ej. lactosa, celulosa cristalina, o una mezcla de las mismas) y aglutinantes (p. ej. hidroxipropilcelulosa) y puede contener además disgregantes (p. ej. croscarmelosa sódica) y lubricantes (p. ej. estearato de magnesio). Cuando la "capa que contiene glimepirida y un éster de ácido graso de polioxietileno-sorbitán" contiene celulosa cristalina como excipiente, se obtiene una preparación sólida con mayor dureza, por ejemplo, una preparación sólida que no se raja ni se rompe cuando es formulada, transferida, dispensada o administrada.
- 40

La glimepirida y el éster de ácido graso de polioxietileno-sorbitán de la "capa que contiene glimepirida y un éster de ácido graso de polioxietileno-sorbitán" son preferiblemente glimepirida y polisorbato 80, respectivamente.

- La "preparación sólida que consiste en una capa que contiene pioglitazona o una de sus sales y una capa que contiene glimepirida y un éster de ácido graso de polioxietileno-sorbitán" mencionada antes, es preferiblemente una preparación sólida (preferiblemente un comprimido de capas) obtenida por el procedimiento 1) anterior.
- 45

La preparación sólida de la presente invención se puede administrar oralmente de modo seguro a mamíferos (por ejemplo, ratones, ratas, conejos, gatos, perros, bovinos, caballos, monos, seres humanos, y otros).

- La preparación sólida de la presente invención es útil como un agente para la prevención y el tratamiento, por ejemplo, de la diabetes (p. ej. diabetes tipo 1, diabetes tipo 2, diabetes gestacional, etc.), hiperlipemia (p. ej., hipertrigliceridemia, hipercolesterolemia, lipoproteinemia de hipodensidad y de alta densidad, hiperlipemia postprandial, etc.), intolerancia a la glucosa (IGT), complicaciones diabéticas (p. ej., neuropatía, nefropatía, retinopatía, cataratas, macroangiopatía, osteopenia, coma diabético hiperosmolar, infecciones (p. ej., infección del tracto respiratorio, infección del tracto urinario, infección del canal alimentario, infección del tejido blando dérmico, infección de las extremidades inferiores, etc.), gangrena diabética, xerostomía, hipoacusia, trastorno
- 50
- 55

5 cerebrovascular, trastorno de la circulación sanguínea periférica, etc.], obesidad, osteoporosis, caquexia (p. ej., caquexia cancerosa, caquexia tuberculosa, caquexia diabética, caquexia hemopática, caquexia endocrinopática, caquexia infecciosa, o caquexia inducida por SIDA), hígado graso, hipertensión, síndrome de ovario policístico, enfermedades renales (p. ej., nefropatía diabética, glomerulonefritis, glomeruloesclerosis, síndrome nefrótico, nefroesclerosis hipertensiva, enfermedades renales en etapa final, etc.), distrofia muscular, infarto de miocardio, angina de pecho, trastorno cerebrovascular (p. ej., infarto cerebral, ictus cerebral), síndrome de resistencia a la insulina, síndrome X, síndrome dismetabólico, hiperinsulinemia, trastorno sensorial inducido por hiperinsulinemia, tumores (p. ej., leucemia, cáncer de mama, cáncer de próstata, cáncer de piel, etc.), síndrome del intestino irritable, diarrea aguda/crónica, enfermedades inflamatorias [p. ej., enfermedad de Alzheimer, artritis reumatoide crónica, espondilitis deformante, artritis deformante, lumbago, gota, inflamación postoperatoria o traumática, hinchazón, neuralgia, faringitis, cistitis, hepatitis (incluyendo hepatitis grasa no alcohólica), neumonía, pancreatitis, enfermedad inflamatoria del colon, colitis ulcerosa, etc.), síndrome de obesidad visceral, o arterioesclerosis (p. ej., ateroesclerosis, etc.).

15 La preparación sólida de la presente invención es útil también para la prevención secundaria de las diferentes enfermedades mencionadas antes (p. ej., prevención secundaria de sucesos cardiovasculares tales como infarto de miocardio) y para la inhibición del progreso de estas enfermedades (p. ej., inhibición del progreso desde la intolerancia a la glucosa a la diabetes, o inhibición del progreso hacia la arterioesclerosis en los pacientes diabéticos).

20 Una dosis de la preparación sólida de la presente invención puede ser una cantidad eficaz basada en la pioglitazona o una de sus sales y en la glimepirida contenida en dicha preparación sólida.

La cantidad eficaz de pioglitazona o una de sus sales es usualmente 0,01 a 500 mg/día, preferiblemente 0,1 a 100 mg/día por adulto (60 kg de peso corporal).

En el caso en que el sensibilizador de insulina sea hidrocloreuro de pioglitazona la cantidad eficaz del mismo es usualmente 7,5 a 60 mg/día, preferiblemente 15 a 60 mg/día por adulto (60 kg de peso corporal).

25 La cantidad eficaz de un secretagogo de insulina es usualmente 0,01 a 10000 mg/día, preferiblemente 0,1 a 5000 mg/día por adulto (60 kg de peso corporal).

En el caso de la glimepirida, la cantidad eficaz de glimepirida es usualmente 0,1 a 100 mg/día, preferiblemente 1 a 10 mg/día por adulto (60 kg de peso corporal).

30 La preparación sólida de la presente invención se administra preferiblemente una o dos veces al día, más preferiblemente una vez al día a los mamíferos mencionados antes. Particularmente, la preparación sólida de la presente invención se administra a los mamíferos preferiblemente una vez antes del desayuno.

35 La preparación sólida de la presente invención es preferiblemente una preparación sólida que contiene hidrocloreuro de pioglitazona y glimepirida, más preferiblemente un comprimido de capas que contiene 30 mg de hidrocloreuro de pioglitazona y 2 mg de glimepirida, un comprimido de capas que contiene 30 mg de hidrocloreuro de pioglitazona y 4 mg de glimepirida, un comprimido de capas que contiene 45 mg de hidrocloreuro de pioglitazona y 4 mg de glimepirida.

40 La preparación sólida de la presente invención se puede utilizar en combinación con uno o más fármacos (de aquí en adelante denominados fármacos concomitantes) seleccionados de agentes de tratamiento diabético, agentes de tratamiento de las complicaciones diabéticas, agentes de tratamiento de la hiperlipemia, fármacos hipotensivos, fármacos antiobesidad, fármacos diuréticos y antitrombóticos. Estos componentes activos pueden ser compuestos de bajo peso molecular o proteínas macromoleculares, polipéptidos, anticuerpos, vacunas o similares. Se pueden mezclar dos o más de estos componentes activos en una proporción apropiada para uso.

45 Los agentes de tratamiento diabético incluyen preparaciones de insulina (p. ej., preparaciones de insulina de origen animal extraída de páncreas de bovinos o porcinos; preparaciones de insulina humana que se sintetizan por ingeniería genética utilizando Escherichia coli o levaduras; insulina zinc; insulina protamina zinc; fragmentos o derivados de insulina (por ejemplo, INS-1) etc.), inhibidores de α -glucosidasa (p. ej., voglibosa, acarbosa, miglitol, emiglitato, etc.), agentes de biguanida [p. ej., fenformina, metformina, buformina, o sus sales (p. ej., hidrocloreuro, fumarato, succinato), etc.], inhibidores de dipeptidilpeptidasa IV (p. ej., NVP-DPP-278, PT-100, NVP-DPP-728, LAF237, P32/98, P93/01, TS-021 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., vanadato de sodio etc.), inhibidores de la gluconeogénesis (p. ej., inhibidores de glucógeno fosforilasa, inhibidores de glucosa-6-fosfatasa, antagonistas de glucagón, etc.), inhibidores del cotransportador de sodio-glucosa (SGLUT) (p. ej., T-1095 etc.), inhibidores de la 11β -hidroxiesteroidehidrogenasa (p. ej., BVT-3498), adiponectina o sus agonistas, inhibidores de IKK (p. ej., AS-2868), agentes que mejoran la sensibilidad a la leptina, agonistas del receptor de somatostatina (p. ej., los compuestos descritos en los documentos WO01/25228, WO03/42204, WO98/44921, WO98/45285, y WO99/22735), activadores de glucocinasa (p. ej., RO-28-1675) y similares.

- Los agentes de tratamiento de las 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 factores neurotróficos [p. ej., promotores de la producción/secreción de neurotrofina descritos en el documento WO01/14372, por ejemplo, 4-(4-clorofenil)-2-
- 5 (2-metil-1-imidazolil)-5-(3-(2-metilfenoxi)propil)oxazol etc.], inhibidores de PKC (p. ej., mesilato de ruboxistaurina (LY-333531) etc.), inhibidores de AGE, (p. ej., ALT946, pimagedina, piratoxatina, bromuro de N-fenaciltiazolio (ALT766), EXO-226, ALT-711, piridorina, piridoxamina etc.), inactivadores (*scavengers*) de oxígeno reactivo (p. ej., ácido tióctico etc.), vasodilatadores cerebrales (p. ej., tiaprida, mexiletina, etc.), agonistas del receptor de somatostatina (p. ej., BIM23190), e inhibidores de la cinasa-1 que regula la señal de apoptosis (ASK-1).
- 10 Los agentes de tratamiento de la hiperlipemia incluyen inhibidores de la HMG-CoA reductasa (p. ej., pravastatina, simvastatina, lovastatina, atorvastatina, fluvastatina, lipantil, cerivastatina, itavastatina (pitavastatina), rosuvastatina (ZD-4522) o sus sales (sales de sodio, sales de calcio, etc.) etc.), compuestos de fibrato (p. ej., benzafibrato, beclibrato, binifibrato, ciprofibrato, clonofibrato, clofibrato, ácido clofibrico, etofibrato, fenofibrato, gemfibrozil, nicofibrato, pirifibrato, ronifibrato, simfibrato, teofibrato, etc.), inhibidores de escualeno sintasa (p. ej., los compuestos
- 15 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-tetrahidro-4,1-benzoxazepin-3-il]acetil]piperidina-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, fitosterol (p. ej., soisterol), γ -orizanol, etc.), y similares.
- 20 Los fármacos hipotensivos incluyen inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (p. ej., captopril, enalapril, delapril, etc.), antagonistas de angiotensina II (p. ej., candesartán, cilexetil, losartán, eprosartán, valsartán, telmisartán, irbesartán, tasosartán, olmesartán 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, etc.), antagonistas del calcio (p. ej., manidipino, nifedipino, nicardipino, amlodipino, efonidipino, etc.), abridores de los canales de potasio (p. ej., levcromakalim, L-27152, AL
- 25 0671, NIP-121, etc.), clonidina y similares.
- Los fármacos anti-obesidad incluyen fármacos anti-obesidad que actúan sobre el sistema nervioso central [p. ej., dexfenfluramina, fenfluramina, fentermina, sibutramina, amfepramona, dexanfetamina, mazindol, fenilpropanolamina, clobenzorex; antagonistas del receptor MCH (p. ej., SB-568849, SNAP-7941, compuestos descritos en los
- 30 documentos WO01/82925 y WO01/87834) etc.); antagonistas del neuropéptido Y (p. ej., CP-422935); antagonistas de los receptores cannabinoides (p. ej., SR-141716, SR-147778); antagonistas de grelina; inhibidores de 11 β -hidroxiesteroidehidrogenasa (p. ej., BVT-3498), etc.], inhibidores de la lipasa pancreática (p. ej., orlistat, ATL-962 etc.), agonistas β 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 (factores neurotróficos ciliares), etc.), agonistas de colecistoquinina (p. ej., lintitript, FPL-15849, etc.), inhibidores de la alimentación (p. ej., P-57) y similares.
- 35 Los diuréticos incluyen derivados de xantina (p. ej., salicilato de sodio y teobromina, salicilato de calcio y teobromina, etc.), agentes de tiazida (p. ej., etiazida, ciclopentiazida, triclorometiazida, hidrocortiazida, hidroflumetiazida, bencilhidrocortiazida, penflutizida, politiazida, meticlotiazida, etc.), fármacos de anti-aldosterona (p. ej., espironolactona, triamterene, etc.), inhibidores de la anhidrasa carbónica (p. ej., acetazolamida, etc.), fármacos de clorobenzenosulfonamida (p. ej., clortalidona, mefrusida, indapamida, etc.), azosemida, isosorbida, ácido etacrínico,
- 40 piretanida, bumetanida y furosemida.
- Los fármacos antitrombóticos incluyen heparina (p. ej., heparina sódica, heparina cálcica, dalteparina sódica, etc.), warfarina (p. ej., warfarina potásica etc.), agentes anti-trombina (p. ej., argatroban etc.), agentes trombolíticos (p. ej., uroquinasa, tisoquinasa, alteplasa, nateplasa, monteplasa, pamiteplasa, etc.), inhibidores de la agregación
- 45 plaquetaria (p. ej., hidrocioruro de ticlopidina, etc.), cilostazol, icosapentato de etilo, beraprost de sodio e hidrocioruro de sarpogrelato y similares.
- El tiempo de administración de la preparación sólida de la presente invención y de un fármaco concomitante no está limitado y se pueden administrar simultáneamente o en tiempos escalonados. Alternativamente, se puede administrar a un sujeto una única forma farmacéutica que contiene la preparación sólida de la presente invención y un fármaco concomitante.
- 50 Se puede seleccionar una dosis de un fármaco concomitante basada apropiadamente en la dosis clínica. La proporción de combinación entre la preparación sólida de la presente invención y un fármaco concomitante se puede seleccionar apropiadamente dependiendo del sujeto al que se administra, de la vía de administración, de la enfermedad a ser tratada, de los síntomas y de la combinación de fármacos. En el caso en que el sujeto al que se administra es un ser humano, se pueden utilizar 0,01 a 100 partes en peso de un fármaco concomitante por 1 parte
- 55 en peso de la preparación sólida.
- Por lo tanto, utilizando un fármaco concomitante, se pueden obtener efectos superiores tales como 1) aumento de las acciones de la preparación sólida de la presente invención y de un fármaco concomitante (acción sinérgica de los fármacos), 2) reducción de las dosis de la preparación sólida de la presente invención o de un fármaco concomitante

(reducción de las dosis en comparación con aquellas que se administran individualmente) y 3) reducción de los efectos adversos de la preparación sólida de la presente invención y de un fármaco concomitante.

De aquí en adelante, la presente invención se explicará en detalle con referencia a los Ejemplos y Ejemplos experimentales.

- 5 En los siguientes Ejemplos, se utilizaron productos que cumplen la Farmacopea Japonesa 14^a Edición o Excipientes farmacéuticos japoneses 2003, como diferentes aditivos tales como lactosa, hidroxipropilcelulosa, croscarmelosa sódica, estearato de magnesio, celulosa cristalina y polisorbato 80.

Ejemplo 1 (no forma parte de la invención)

- 10 Se dispersó y se suspendió glicemipirida (10 g) en una solución (150 g) de hidroxipropilcelulosa (7,5 g) en agua y después se mezcló con polisorbato 80 (1,5 g). La solución de la mezcla resultante se granuló pulverizándola sobre una mezcla de hidrocloreuro de pioglitazona (82,65 g) y lactosa (179,35 g) en un granulador de lecho fluido (LAB-1, fabricado por Powrex Corp.). A una parte (28,1 g) de los gránulos así obtenidos, se añadieron croscarmelosa sódica (1,8 g) y estearato de magnesio (0,1 g) y se mezclaron. La mezcla resultante (120 mg) se comprimó con una presión de compresión de 1,0 t/cm² (comprimidos planos con bordes biselados de 7,0 mm de diámetro) utilizando Autograph (AG-50 kN, fabricado por Shimadzu Corp.) para obtener un comprimido.
- 15

Ejemplo 2 (no forma parte de la invención)

- 20 Se dispersó y se suspendió glicemipirida (10 g) en una solución (150 g) de hidroxipropilcelulosa (7,5 g) en agua y después se mezcló con polisorbato 80 (1,5 g). La solución de la mezcla resultante se granuló pulverizándola sobre lactosa (272 g) en un granulador de lecho fluido (LAB-1, fabricado por Powrex Corp.) para obtener gránulos que contienen glicemipirida.

Se granuló una mezcla de hidrocloreuro de pioglitazona (82,65 g) y lactosa (190,85 g) mientras se rociaba con una solución (150 g) de hidroxipropilcelulosa (7,5 g) en agua en un granulador de lecho fluido (LAB-1, fabricado por Powrex Corp.) para obtener gránulos que contienen hidrocloreuro de pioglitazona.

- 25 Los gránulos (14,05 g) que contienen glicemipirida y los gránulos (14,05 g) que contienen hidrocloreuro de pioglitazona se mezclaron junto con croscarmelosa sódica (1,8 g) y estearato de magnesio (0,1 g). La mezcla así obtenida (240 mg) se comprimó con una presión de compresión de 1,0 t/cm² (comprimidos planos con bordes biselados de 8,5 mm de diámetro) utilizando Autograph (AG-50 kN, fabricado por Shimadzu Corp.) para obtener un comprimido.

Ejemplo 3

- 30 Se dispersó y se suspendió glicemipirida (12 g) en una solución (180 g) de hidroxipropilcelulosa (9 g) en agua y después se mezcló con una solución acuosa al 18 % de polisorbato 80 (10 g). La solución de la mezcla resultante se granuló pulverizándola sobre lactosa (206,4 g) en un granulador de lecho fluido (LAB-1, fabricado por Powrex Corp.). A una parte (22,94 g) de los gránulos así obtenidos, se añadieron croscarmelosa sódica (2,16 g), celulosa cristalina (10,81 g) y estearato de magnesio (0,12 g) y se mezclaron para obtener una mezcla de polvo que contiene glicemipirida.

- 35 La mezcla de polvo que contiene glicemipirida obtenida de este modo (120 mg) y la mezcla de polvo (120 mg) obtenida mezclando los gránulos (28,1 g) que contienen hidrocloreuro de pioglitazona obtenidos en el Ejemplo 2 con croscarmelosa sódica (1,8 g) y estearato de magnesio (0,1 g) se comprimieron en capas con una presión de compresión de 1,0 t/cm² (comprimidos planos con bordes biselados de 8,5 mm de diámetro) utilizando Autograph (AG-50 kN, fabricado por Shimadzu Corp.) para obtener un comprimido de capas.

- 40 Ejemplo 4

- 45 Se dispersó y se suspendió glicemipirida (40 g) en una solución (900 g) de hidroxipropilcelulosa (45 g) en agua y después se mezcló con una solución acuosa al 20 % de polisorbato 80 (45 g). La solución de la mezcla resultante se granuló pulverizándola sobre una mezcla de lactosa (1052 g) y celulosa cristalina (360 g) en un granulador de lecho fluido (MP-10, fabricado por Powrex Corp.). Esta granulación se llevó a cabo en 7 lotes y los gránulos resultantes se mezclaron. A una parte (9370,7 g) de los gránulos así obtenidos, se añadieron croscarmelosa sódica (672 g), celulosa cristalina (1120 g) y estearato de magnesio (37,3 g) y se mezclaron para obtener una mezcla de polvo que contiene glicemipirida.

- 50 Se granuló una mezcla de hidrocloreuro de pioglitazona (496 g), lactosa (1072 g) y croscarmelosa sódica (108 g) mientras se rociaba con una solución (540 g) de povidona (54 g) en agua en un granulador de lecho fluido (MP-10, fabricado por Powrex Corp.). Esta granulación se llevó a cabo en 7 lotes y los gránulos resultantes se mezclaron. A una parte (11147,6 g) de los gránulos así obtenidos, se añadieron croscarmelosa sódica (406 g) y estearato de magnesio (46,4 g) y se mezclaron para obtener una mezcla de polvo que contiene hidrocloreuro de pioglitazona.

La mezcla de polvo (90 mg) que contiene glicemipirida y la mezcla de polvo (120 mg) que contiene hidrocloreuro de pioglitazona obtenidas de este modo se comprimieron en capas con una presión de compresión de 5,5 kN/punzón

(comprimidos convexos de 8,0 mm de diámetro) utilizando una máquina de comprimir rotativa (AQUARIUS 0512LD2AX, fabricada por Kikusui Seisakusho Ltd.) para obtener un comprimido de capas que contiene 30 mg de hidroclicloruro de pioglitazona y 2 mg de glimepirida por comprimido.

Ejemplo 5

- 5 La mezcla de polvo (180 mg) que contiene glimepirida y la mezcla de polvo (120 mg) que contiene hidroclicloruro de pioglitazona obtenidas en el Ejemplo 4 se comprimieron en capas con una presión de compresión de 7,8 kN/punzón (comprimidos convexos de 9,0 mm de diámetro) utilizando una máquina de comprimir rotativa (AQUARIUS 0512LD2AX, fabricada por Kikusui Seisakusho Ltd.) para obtener un comprimido de capas que contiene 30 mg de hidroclicloruro de pioglitazona y 4 mg de glimepirida por comprimido.

10 Ejemplo 6

- 15 La mezcla de polvo (180 mg) que contiene glimepirida y la mezcla de polvo (180 mg) que contiene hidroclicloruro de pioglitazona obtenidas en el Ejemplo 4 se comprimieron en capas con una presión de compresión de 7,6 kN/punzón (comprimidos planos con bordes biselados de 9,5 mm de diámetro) utilizando una máquina de comprimir rotativa (AQUARIUS 0512LD2AXI fabricada por Kikusui Seisakusho Ltd.) para obtener un comprimido de capas que contiene 45 mg de hidroclicloruro de pioglitazona y 4 mg de glimepirida por comprimido.

Ejemplo comparativo

- 20 Se dispersó y se suspendió glimepirida (12 g) en una solución (180 g) de hidroxipropilcelulosa (9 g) en agua. La solución de la mezcla resultante se granuló pulverizándola sobre lactosa (208,2 g) en un granulador de lecho fluido (LAB-1, fabricado por Powrex Corp.). A una parte (22,93 g) de los gránulos así obtenidos, se añadieron croscarmelosa sódica (2,17 g), celulosa cristalina (10,80 g) y estearato de magnesio (0,12 g) y se mezclaron para obtener una mezcla de polvo que contiene glimepirida.

- 25 La mezcla de polvo que contiene glimepirida así obtenida (120 mg) y la mezcla de polvo (120 mg) obtenida mezclando los gránulos que contienen hidroclicloruro de pioglitazona obtenidos en el Ejemplo 2 (28,1 g) con croscarmelosa sódica (1,8 g) y estearato de magnesio (0,1 g) se comprimieron en capas con una presión de compresión de 1,0 t/cm² (comprimidos planos con bordes biselados de 8,5 mm de diámetro) utilizando Autograph (AG-50 kN, fabricado por Shimadzu Corp.) para obtener un comprimido de capas.

Ejemplo experimental 1

- 30 Se realizó el ensayo de disolución de la glimepirida a partir de los comprimidos del Ejemplo 3 y del Ejemplo comparativo mediante el método de paletas (50 rpm) utilizando 900 mL de un tampón de fosfato (37 °C, pH 7,8). El resultado se muestra en la Tabla 1.

[Tabla 1]

Velocidad de disolución de la glimepirida (%)

Tiempo	10 minutos	20 minutos	30 minutos
Ejemplo 3	91,4	96,2	98,1
Ejemplo comparativo	54,1	71,1	78,1

- 35 Como se muestra en la Tabla 1, la preparación sólida de la invención tiene las mejores propiedades de disolución de la glimepirida.

Ejemplo experimental 2

Se realizó el ensayo de disolución de hidroclicloruro de pioglitazona a partir de los comprimidos del Ejemplo 3 mediante el método de paletas (50 rpm) utilizando 900 mL de un tampón de ácido clorhídrico 0,3 M-cloruro de potasio (37 °C, pH 2,0). El resultado se muestra en la Tabla 2.

40 [Tabla 2]

Velocidad de disolución del hidroclicloruro de pioglitazona (%)

Tiempo	10 minutos	20 minutos	30 minutos
Ejemplo 3	66,7	93,4	101,3

Como se muestra en la Tabla 2, la preparación sólida de la invención tiene las mejores propiedades de disolución del hidrocloreuro de pioglitazona.

Aplicabilidad industrial

- 5 La preparación sólida de la presente invención es útil como agente de tratamiento de la diabetes o similares y excelente en las propiedades de disolución de la pioglitazona o una sal de la misma y de la glimepirida.

REIVINDICACIONES

- 5 1. Una preparación sólida que consiste en una capa que contiene pioglitazona o una de sus sales y una capa que contiene glimepirida y un éster de ácido graso de polioxietileno-sorbitán incluyendo polisorbato 20, polisorbato 40, polisorbato 60, polisorbato 65 y polisorbato 80 o una mezcla de dos o más de dichos ésteres de ácido graso de polioxietileno-sorbitán.
2. La preparación sólida según la reivindicación 1, en donde la pioglitazona o una de sus sales es hidrocloreuro de pioglitazona.
3. La preparación sólida según la reivindicación 1, en donde el éster de ácido graso de polioxietileno-sorbitán es polisorbato 80.
- 10 4. La preparación sólida según la reivindicación 1, que comprende una capa que contiene hidrocloreuro de pioglitazona y una capa que comprende glimepirida y polisorbato 80.