

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 573 321**

51 Int. Cl.:

A61K 9/00 (2006.01)
A61K 9/20 (2006.01)
A61K 31/155 (2006.01)
A61K 31/425 (2006.01)
A61K 31/426 (2006.01)
A61K 45/06 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **13.03.2006 E 06738170 (7)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **11.05.2016 EP 1863445**

54 Título: **Nueva formulación farmacéutica que contiene una biguanida y un derivado de tiazolidindiona**

30 Prioridad:

30.03.2005 US 93742

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

07.06.2016

73 Titular/es:

WATSON PHARMACEUTICALS, INC. (50.0%)
311 Bonnie Circle
Corona, CA 92880, US y
TAKEDA PHARMACEUTICAL COMPANY LIMITED
(50.0%)

72 Inventor/es:

OKOCHI, KAZUHIRO;
NANGIA, AVINASH;
LODIN, UNCHALEE y
CARDINAL, JACK R.

74 Agente/Representante:

UNGRÍA LÓPEZ, Javier

Observaciones :

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

ES 2 573 321 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

Nueva formulación farmacéutica que contiene una biguanida y un derivado de tiazolidindiona

5 **Antecedentes de la invención**

La presente invención se refiere a una forma de dosificación farmacéutica que comprende un fármaco antihiper glucemiante, en combinación con un derivado de tiazolidindiona. Más específicamente, la presente invención se refiere a una forma de dosificación oral que comprende una biguanida, por ejemplo metformina o buformina, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, por ejemplo, clorhidrato de metformina o las sales de metformina descritas en las Patentes de los EE.UU. N.º 3.957.853 y 4.080.472, en combinación con un derivado de tiazolidindiona como se describe en la Patente de los EE.UU. N.º 4.687.777.

Se han usado muchas técnicas para proporcionar formas de dosificación farmacéuticas de liberación controlada y prolongada con el fin de mantener los niveles séricos terapéuticos de los medicamentos y para minimizar los efectos de las dosis de fármaco omitidas provocadas por la falta de cumplimiento del paciente.

Por ejemplo, se han descrito comprimidos de liberación extendida que tienen un núcleo de fármaco osmóticamente activo rodeado de una membrana semipermeable. Estos comprimidos actúan permitiendo que el componente acuoso de un líquido, tal como el líquido gástrico o intestinal penetre la membrana de recubrimiento y disuelva el principio activo de manera que la solución de fármaco resultante pueda liberarse a través de un paso en la membrana de recubrimiento. Como alternativa, si el principio activo es insoluble en el fluido penetrante, puede ser empujado a través del paso por un agente de expansión tal como un hidrogel. Algunos ejemplos representativos de estos sistemas de comprimido osmótico pueden encontrarse en las patentes de los EE.UU. N.º 3.845.770; 3.916.899; 4.034.758; 4.077.407 y 4.783.337. La Patente de los EE.UU. N.º 3.952.741 muestra un dispositivo osmótico donde el agente activo se libera de un núcleo rodeado por una membrana semipermeable únicamente después de que una presión suficiente se ha desarrollado dentro de la membrana para estallar o romper la membrana en una parte débil de la membrana.

El dispositivo osmótico básico descrito en las patentes anteriormente citadas se ha perfeccionado con el tiempo en un esfuerzo para proporcionar un mayor control de la liberación del principio activo. Por ejemplo, la Patente de los EE.UU. N.º 4.777.049 y 4.851.229 describen formas de dosificación osmóticas que comprenden una pared semipermeable que rodea un núcleo. El núcleo contiene un principio activo y un agente de modulación donde el agente de modulación provoca que el principio activo se libere a través de un paso en la membrana semipermeable por pulsos. Los perfeccionamientos adicionales han incluido modificaciones en la membrana semipermeable que rodea al núcleo activo, tales como la variación de las proporciones de los componentes que forman la membrana, por ejemplo, Patente de los EE.UU. N.º 5.178.867, 4.587.117 y 4.522.625, o el aumento del número de recubrimientos que rodean al núcleo activo, por ejemplo, Patente de los EE.UU. N.º 5.650.170 y 4.892.739.

Ciertas formulaciones de liberación controlada o sostenida que emplean fármacos antihiper glucemiantes tales como clorhidrato de metformina se han limitado al uso de un agente de expansión o gelificante para controlar la liberación del fármaco de la forma de dosificación. Esta investigación limitada se ejemplifica mediante los contenidos del documento WO 96/08243 y por prospecto de GLUCOPHAGE™ XR que es un producto de HCl de metformina de liberación controlada disponible en el mercado de Bristol-Myers Squibb Co.

Se han descrito derivados de tiazolidindiona en la Patente de los EE.UU. N.º 4.687.777. El valor terapéutico de estos compuestos en terapia de combinación se ha descrito adicionalmente en la Patente de los EE.UU. N.º 5.859.037; 5.952.356; 5.965.584; 6.150.384 y 6.172.090. Sin embargo, ninguna de estas patentes describe una forma de dosificación que tenga las ventajas de la invención objeto.

Se han propuesto formas de dosificación farmacéuticas que contienen combinaciones de fármacos antihiper glucemiantes y derivados de tiazolidindiona en la técnica. Por ejemplo, el documento EPO 0 749 751 muestra composiciones farmacéuticas que comprenden un potenciador de la sensibilidad a la insulina, que podría ser un compuesto de tiazolidindiona, en combinación con otros antidiabéticos. Más específicamente, el documento EPO 0 749 751 muestra que el potenciador de la sensibilidad a la insulina preferido es la pioglitazona, que puede combinarse con otros antidiabéticos tales como metformina, fenformina o buformina, y, adicionalmente, que estos fármacos pueden asociarse (mezclarse y/o recubrirse) con excipientes convencionales para proporcionar el enmascaramiento del sabor o el comportamiento de liberación sostenida. Otro ejemplo de una combinación de fármacos antihiper glucemiantes y derivados de tiazolidindiona es la Patente de los EE.UU. N.º 6.011.049*. Esta patente muestra una sola composición farmacéutica que contiene pioglitazona o trolitazona y metformina en formas de liberación lenta tales como bombas osmóticas o parches cutáneos. Otras combinaciones de fármacos antihiper glucemiantes y derivados de tiazolidindiona pueden encontrarse en la Patente de los EE.UU. N.º 6.524.621; 6.475.521; 6,451,342 y 6,153,632 y las solicitudes de patente PCT WO 01/35940 y WO 01/35941.

También se conocen en la técnica el documento WO 99/47125 y la Patente de los Estados Unidos N.º 6.099.862 que desvelan un comprimido osmótico de metformina recubierto con un recubrimiento de liberación inmediata que

contiene un antihiperglucemiante o un fármaco hipoglucémico.

Los documentos US 2004/0161462 A1 y WO 2004/026241 A2 describen una forma de dosificación farmacéutica que comprende un componente de liberación controlada que comprende un fármaco antihiperglucemiante en combinación con un segundo componente que comprende un derivado de tiazolidindiona.

El documento WO 2004/045608 A1 describe una composición farmacéutica que se administra por vía oral que es una combinación de dos o más agentes antidiabéticos en la que uno de los agentes antidiabéticos está presente en una forma de liberación prolongada y el otro agente antidiabético está presente en una forma de liberación inmediata.

Aunque la técnica anterior muestra formulaciones de dosificación farmacéuticas que contienen tanto un compuesto antihiperglucemiante como derivados de tiazolidindiona, la presente invención proporciona numerosas ventajas sobre los contenidos de la técnica anterior, como se describirá a continuación.

Es un objeto de la presente invención proporcionar una forma de dosificación que comprende un primer fármaco activo, que se formula para proporcionar una entrega de liberación controlada o sostenida. El primer fármaco activo es un compuesto antihiperglucemiante. La presente invención proporciona adicionalmente un segundo fármaco activo que es un derivado de tiazolidindiona. La forma de dosificación novedosa descrita en el presente documento proporciona la entrega de fármacos activos primero y segundo de manera que la biodisponibilidad de cualquiera de los fármacos no disminuya por la presencia de alimentos.

Es un objeto adicional de la presente invención proporcionar una forma de dosificación, como se ha descrito anteriormente, que comprende la entrega de un primer fármaco activo como una formulación de liberación controlada o sostenida de un compuesto antihiperglucemiante, donde dicho mecanismo de liberación controlada o sostenida no está regulado por un polímero de expansión, en combinación con la entrega de un segundo fármaco activo por liberación inmediata que comprende un derivado de tiazolidindiona.

Es también un objeto adicional de la presente invención proporcionar una forma de dosificación como se ha descrito anteriormente, que comprende la entrega de un primer fármaco activo como una formulación de liberación controlada o sostenida de un compuesto antihiperglucemiante en combinación con la entrega de un segundo fármaco activo por liberación inmediata que comprende un derivado de tiazolidindiona que puede proporcionar niveles terapéuticos continuos y no por pulsos de dicho fármaco antihiperglucemiante a un animal o ser humano que necesite dicho tratamiento a lo largo de un periodo de ocho horas a veinticuatro horas.

Es un objeto adicional de la presente invención proporcionar una forma de dosificación que comprende la entrega de un primer fármaco activo como una formulación de liberación controlada o sostenida de un compuesto antihiperglucemiante en combinación con la entrega de un segundo fármaco activo por liberación inmediata que comprende un derivado de tiazolidindiona que obtiene los niveles plasmáticos máximos del compuesto antihiperglucemiante aproximadamente 6-12 horas después de la administración después de una comida y los niveles plasmáticos máximos del derivado de tiazolidindiona aproximadamente 1-4 horas después de la dosificación.

Es también un objeto de la presente invención proporcionar una forma de dosificación que comprende un primer fármaco activo como un comprimido núcleo farmacéutico de liberación controlada o sostenida que tiene solamente un núcleo osmótico homogéneo donde el componente núcleo osmótico puede hacerse usando técnicas de compresión de comprimidos habituales.

Es un objeto adicional de la presente invención proporcionar una forma de dosificación que comprende la entrega de un primer fármaco activo como una formulación de liberación controlada o sostenida de un compuesto antihiperglucemiante en combinación con la entrega de un segundo fármaco activo por liberación inmediata que comprende un derivado de tiazolidindiona que obtiene los niveles plasmáticos máximos del compuesto antihiperglucemiante aproximadamente 6-12 horas después de la administración y los niveles plasmáticos máximos del derivado de tiazolidindiona aproximadamente 1-4 horas después de la dosificación cuando el producto se dosifica después de una comida.

Es un objeto adicional de la presente invención proporcionar una forma de dosificación que comprende un fármaco antihiperglucemiante como un componente de liberación controlada o sostenida y un derivado de tiazolidindiona como un componente de liberación inmediata, donde no menos del 80 % de la cantidad total del derivado de tiazolidindiona se libera de la forma de dosificación en el plazo de 30 minutos o menos.

Es un objeto adicional de la presente invención proporcionar una forma de dosificación estable en almacenamiento que comprende un fármaco antihiperglucemiante como un componente de liberación controlada o sostenida y un derivado de tiazolidindiona como un componente de liberación inmediata, donde la cantidad total de compuestos o impurezas relacionados con la tiazolidindiona no son más del 0,6 % después de dos años de almacenamiento y ningún compuesto o impureza relacionado individual es más del 0,2 %.

Sumario de la invención

La invención proporciona la forma de dosificación farmacéutica de la reivindicación 1. La presente invención se refiere a una forma de dosificación farmacéutica que comprende un primer fármaco activo que es un fármaco antihiper glucemiante, en combinación con un segundo fármaco activo que es un derivado de tiazolidindiona. Más específicamente, la presente invención se refiere a una forma de dosificación oral, que comprende un primer fármaco activo que comprende una biguanida tal como metformina o buformina, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, por ejemplo, clorhidrato de metformina o las sales de metformina, en combinación con un segundo fármaco activo que comprende un derivado de tiazolidindiona.

Los objetivos anteriores se satisfacen mediante una forma de dosificación que comprende un primer y segundo fármaco activo, donde el primer fármaco activo se formula como un núcleo de liberación controlada, que es un comprimido osmótico, con o sin un polímero gelificante o de expansión. El segundo principio activo se combina con el núcleo de liberación controlada de manera que proporciona la liberación inmediata del segundo principio activo. Por ejemplo, el segundo principio activo puede incorporarse en una membrana que se aplica al núcleo o el segundo principio activo puede aplicarse a un núcleo de liberación controlada recubierto o sin recubrir.

El segundo fármaco activo, que es el derivado de tiazolidindiona, se proporciona como una formulación de liberación inmediata en la forma de dosificación, mientras que el componente antihiper glucemiante se proporciona como una formulación de liberación controlada en la forma de dosificación. Esta parte de la formulación de liberación inmediata debería proporcionar los niveles plasmáticos máximos ($T_{m\acute{a}x}$) de 1-12 horas, preferentemente, de 1-4 horas del derivado de tiazolidindiona, mientras que la parte de liberación controlada de la formulación puede proporcionar niveles plasmáticos máximos ($T_{m\acute{a}x}$) de 6-12 horas del componente antihiper glucemiante cuando se dosifica después de una comida.

Preferentemente, la forma de dosificación de acuerdo con la invención objeto puede administrarse una vez al día, preferentemente con o después de una comida y mucho más preferentemente con o después de la comida de la noche. La forma de dosificación objeto puede proporcionar niveles terapéuticos del fármaco durante todo el día obteniéndose los niveles plasmáticos máximos ($T_{m\acute{a}x}$) del fármaco antihiper glucemiante entre 6-12 horas después de la administración con una comida.

Descripción detallada de la invención

La invención objeto se refiere a una formulación o forma de dosificación farmacéutica que comprende un primer fármaco activo que comprende un fármaco antihiper glucemiante en combinación con un segundo fármaco activo que comprende un derivado de tiazolidindiona. Preferentemente, el fármaco antihiper glucemiante es una biguanida, por ejemplo metformina o buformina, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma. El fármaco antihiper glucemiante se entrega en forma de liberación controlada desde un núcleo de comprimido, que es un núcleo de comprimido osmótico, con o sin un polímero gelificante o de hinchamiento. El núcleo del comprimido incluye el fármaco antihiper glucemiante y al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable. En una realización de la presente invención el núcleo del comprimido incluye el fármaco antihiper glucemiante, un agente aglutinante y un potenciador de la absorción y el núcleo del comprimido está preferentemente recubierto con un recubrimiento polimérico para formar una membrana alrededor del comprimido y perforado para crear un paso a cada lado de la membrana. El segundo fármaco activo comprende un derivado de tiazolidindiona y se aplica preferentemente a la membrana del núcleo del comprimido y proporciona la liberación inmediata de dicho derivado de tiazolidindiona.

La expresión, fármacos antihiper glucemiantes tal como se usa en la presente memoria descriptiva, se refiere a fármacos que son útiles en el control de o el tratamiento de la diabetes mellitus no insulino dependiente (DMNID). Los fármacos antihiper glucemiantes incluyen las biguanidas tales como metformina, fenformina o buformina o similares y sales, isómeros o derivados farmacéuticamente aceptables de las mismas.

La expresión derivado de tiazolidindiona tal como se usa en la presente memoria descriptiva se refiere a fármacos que son útiles para el control o el tratamiento de la DMNID. Estos incluyen, pero no se limitan a, troglitazona, rosiglitazona, pioglitazona, ciglitazona o similares y sales, isómeros o derivados farmacéuticamente aceptables de las mismas.

La expresión agente aglutinante se refiere a cualquier aglutinante farmacéuticamente aceptable conocido convencionalmente tal como polivinilpirrolidona, hidroxipropilcelulosa, hidroxietilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, etilcelulosa, polimetacrilato, alcohol polivinílico y similares. También pueden usarse mezclas de los agentes aglutinantes mencionados anteriormente. Los agentes aglutinantes preferidos son materiales hidrosolubles tales como la polivinilpirrolidona que tienen un peso molecular promedio en peso de 25.000 a 3.000.000. El agente aglutinante puede comprender de aproximadamente el 0 a aproximadamente el 40 % del peso total del núcleo y preferentemente de aproximadamente el 3 % a aproximadamente el 15 % del peso total del núcleo. En una realización, el uso de un agente aglutinante en el núcleo es opcional.

En una realización preferida, el núcleo puede comprender opcionalmente un potenciador de la absorción. El potenciador de la absorción puede ser cualquier tipo de potenciador de la absorción habitualmente conocido en la técnica tal como un ácido graso, un tensioactivo (aniónico, catiónico, anfótero), un agente quelante, una sal biliar o mezclas de los mismos. Son ejemplos de algunos potenciadores de la absorción preferidos la lecitina, los ácidos grasos tales como el ácido cáprico, el ácido oleico y sus monoglicéridos, los tensioactivos tales como lauril sulfato de sodio, taurocolato de sodio y polisorbato 80, los agentes quelantes tales como el ácido cítrico, el ácido fítico, el ácido etilendiaminotetraacético (EDTA) y el ácido etilenglicol-bis(éter β-aminoetílico)-N,N,N,N-tetraacético (EGTA). El núcleo puede comprender de aproximadamente el 0 a aproximadamente el 20 % del potenciador de la absorción sobre la base del peso total del núcleo y más preferentemente de aproximadamente el 2 % a aproximadamente el 10 % del peso total del núcleo.

En una realización de la presente invención, que no emplea un polímero gelificante o de hinchamiento, el núcleo de la presente invención se forma preferentemente mediante la granulación de un fármaco antihiper glucemiante con un agente aglutinante y la compresión de los gránulos con la adición de un lubricante y un potenciador de la absorción en un comprimido. El núcleo también puede formarse mediante la granulación en seco de los ingredientes del núcleo pasándolos a través de un compactador de rodillos y la compresión de los gránulos con la adición de un lubricante en comprimidos. También puede emplearse la compresión directa para la formación de comprimidos. Se conocen en la técnica otros procedimientos de granulación habitualmente conocidos. Además, también pueden emplearse otros excipientes tales como lubricantes, pigmentos o colorantes en la formulación de la invención objeto.

La expresión polímero gelificante o de hinchamiento se refiere a polímeros que se gelifican, se hinchan o se expanden en presencia de agua o líquidos biológicos. Son ejemplos representativos de polímeros gelificantes o de hinchamiento la hidroxipropilmetilcelulosa de alto peso molecular (tal como METHOCEL® K100M, que está disponible en el mercado de Dow Chemical) y óxidos de polietileno de alto peso molecular (tales como POLYOX WSR 301, WSR 303 o WSR COAGULANT). Se describen otros polímeros gelificantes o de hinchamiento en la Patente de los Estados Unidos N.º 4.522.625 (que se incorpora en el presente documento por referencia).

El núcleo formado como se describe en el presente documento, puede recubrirse con un recubrimiento de membrana o de liberación sostenida. Son materiales que son útiles en la formación del recubrimiento de membrana o de liberación sostenida la etilcelulosa, ésteres de celulosa, diésteres de celulosa, triésteres de celulosa, éteres de celulosa, éster-éter de celulosa, acilato de celulosa, diacilato de celulosa, triacilato de celulosa, acetato de celulosa, diacetato de celulosa, triacetato de celulosa, propionato de acetato de celulosa y butirato de acetato de celulosa. Se describen otros polímeros adecuados en las Patentes de los Estados Unidos. N.º 3.845.770; 3.916.899; 4.008.719; 4.036.228 y 4.612.008. El material de recubrimiento de membrana o de liberación sostenida más preferido es el acetato de celulosa que comprende un contenido de acetilo del 39,3 al 40,3 % y está disponible en el mercado de Eastman Fine Chemicals.

En una realización alternativa, el recubrimiento de membrana o de liberación sostenida puede incluir uno de los polímeros descritos anteriormente y un agente potenciador del flujo. El agente potenciador del flujo puede aumentar el volumen de líquido embebido en el núcleo para permitir que la forma de dosificación distribuya sustancialmente todo el fármaco antihiper glucemiante a través del paso y/o la membrana porosa. El agente potenciador del flujo puede ser un material hidrosoluble o un material entérico. Son ejemplos de los materiales preferidos que son útiles como potenciadores de flujo el cloruro de sodio, cloruro de potasio, sacarosa, sorbitol, manitol, polietilenglicoles (PEG), propilenglicol, hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, ftalato de hidroxipropilmetilcelulosa, ftalato de acetato de celulosa, alcoholes polivinílicos, copolímeros de ácido metacrílico, poloxámeros (tales como LUTROL F68, LUTROL F127, LUTROL F108 que están disponibles en el mercado de BASF) y mezclas de los mismos. Un potenciador del flujo preferido es PEG 400.

El potenciador del flujo también puede ser un fármaco que es hidrosoluble tal como la metformina o sus sales farmacéuticamente aceptables, o el potenciador del flujo puede ser un fármaco que sea soluble en condiciones intestinales. Si el potenciador del flujo es un fármaco, la presente forma de dosificación tiene la ventaja añadida de proporcionar una liberación inmediata del fármaco que se ha seleccionado como potenciador del flujo.

El agente potenciador del flujo comprende de aproximadamente el 0 a aproximadamente el 40 % del peso total del recubrimiento, más preferentemente de aproximadamente el 2 % a aproximadamente el 20 % del peso total del recubrimiento. El agente potenciador del flujo se disuelve o se lixivia del recubrimiento de membrana o de liberación sostenida para formar canales en el recubrimiento de membrana o de liberación sostenida que permite que el líquido entre en el núcleo y disuelva el principio activo.

El recubrimiento de membrana o de liberación sostenida también puede formarse usando un excipiente habitualmente conocido tal como un plastificante. Algunos plastificantes habitualmente conocidos incluyen adipato, azelato, enzoato, citrato, estearato, isoebucato, sebacato, citrato de trietilo, citrato de tri-n-butilo, citrato de acetil tri-n-butilo, ésteres de ácido cítrico y los descritos en la *Encyclopedia of Polymer Science and Technology*, Vol. 10 (1969), publicada por John Wiley & Sons. Los plastificantes preferidos son triacetina, polietilenglicoles (PEG) (es decir, PEG 400, PEG 8000), monoglicérido acetilado, aceite de semilla de uva, aceite de oliva, aceite de sésamo, acetiltributilcitrato, acetiltriethylcitrato, sorbitol de glicerina, oxalato de dietilo, dietilmalato, dietilfumarato,

dibutilsuccinato, dietilmalonato, dioctilftalato, dibutylsebacato, trietilcitrato, tributilcitrato, gliceroltributirato y similares. Dependiendo del plastificante particular, pueden usarse cantidades de aproximadamente el 0 a aproximadamente el 25 % y preferentemente de aproximadamente el 2 % a aproximadamente el 15 % del plastificante sobre la base del peso total del recubrimiento de membrana o de liberación sostenida.

5 En general, el recubrimiento de membrana o de liberación sostenida alrededor del núcleo comprenderá de aproximadamente el 1 % a aproximadamente el 10 % y preferentemente de aproximadamente el 2 % a aproximadamente el 5 % sobre la base del peso total del núcleo y el recubrimiento.

10 En una realización preferida, el recubrimiento de membrana o de liberación sostenida que rodea el núcleo comprende adicionalmente un paso que permitirá la liberación controlada del fármaco desde el núcleo. Como se usa en el presente documento, el término paso incluye una abertura, orificio, perforación, agujero, área debilitada o un elemento erosionable, tal como un tapón de gelatina que se erosiona para formar un paso osmótico para la liberación del fármaco antihiper glucemiante desde la forma de dosificación. Los pasos utilizados de acuerdo con la
15 presente invención son bien conocidos y se describen en las Patente de los Estados Unidos. N.º 3.845.770; 3.916.899; 4.034.758; 4.077.407; 4.783.337 y 5.071.607.

Independiente del antihiper glucemiante hay un segundo fármaco activo, que es un derivado de tiazolidindiona. Este segundo fármaco activo está formulado para proporcionar una liberación inmediata del derivado de tiazolidindiona.
20 En la presente invención el derivado de tiazolidindiona se aplica en forma de una capa a un núcleo de liberación controlada que comprende el fármaco antihiper glucemiante. La capa de derivado de tiazolidindiona emplea un aglutinante y otros excipientes farmacéuticos convencionales, tales como potenciadores de la absorción, tensioactivos, plastificantes, agentes antiespumantes y combinaciones de los anteriores. Un potenciador de la absorción puede estar presente en la capa de derivado de tiazolidindiona en una cantidad de hasta
25 aproximadamente el 30 % p/p en comparación con el peso del derivado de tiazolidindiona. Un agente aglutinante puede estar presente en una cantidad de hasta el 150 % p/p del derivado de tiazolidindiona.

El aglutinante en la capa de derivado de tiazolidindiona es un aglutinante hidrosoluble, preferentemente un aglutinante formador de película hidrosoluble, que tenga una viscosidad como se define en la reivindicación 1
30 cuando se ensaya en forma de una solución acuosa al 2 % a 20 °C. El aglutinante hidrosoluble es hidroxipropilcelulosa tal como la disponible de Nippon Soda Co., Ltd de Japón con el nombre comercial HPC-SSL y HPC-SL que tiene una viscosidad notificada de 2-3 mPa·s y 3-6 mPa·s respectivamente.

Si se emplea un tensioactivo en la capa de derivado de tiazolidindiona se prefiere que el tensioactivo sea un
35 tensioactivo no iónico tal como un polaxámero.

Puede incorporarse una segunda formulación de liberación inmediata de fármaco activo en una sola forma de dosificación mediante el recubrimiento sobre el recubrimiento de membrana o de liberación sostenida de la forma de dosificación mediante métodos convencionales. Como alternativa, puede incorporarse mediante cualquier método
40 farmacéuticamente aceptable en una sola forma de dosificación con el primer fármaco activo. La incorporación del segundo fármaco activo puede realizarse por, pero no se limitaría a, los procesos seleccionados entre el grupo que consiste en la formación de capas, laminación, compresión en seco, depósito y la impresión de fármaco.

Cuando el derivado de tiazolidindiona se aplica como recubrimiento sobre un recubrimiento de membrana o de liberación sostenida de un núcleo de comprimido osmótico, el recubrimiento de tiazolidindiona debe aplicarse a partir
45 de una solución o suspensión de recubrimiento que emplea un disolvente acuoso, un disolvente orgánico o una mezcla de un disolvente acuoso y uno orgánico. Los disolventes orgánicos típicos incluyen la acetona, el alcohol isopropílico, el metanol y el etanol. Si se emplea una mezcla de disolventes acuosos y orgánicos, la relación de agua a disolvente orgánico debe variar de 98:2 a 2:98, preferentemente de 50:50 a 2:98, mucho más preferentemente de
50 30:70 a 20:80 e idealmente de aproximadamente 25:75 a 20:80. Si se emplea un sistema de disolvente mixto, la cantidad de aglutinante necesaria para aplicar como recubrimiento el derivado de tiazolidindiona sobre el recubrimiento de membrana o de liberación sostenida puede reducirse. Por ejemplo, se han obtenido recubrimientos satisfactorios a partir de un sistema de disolvente mixto donde la relación de aglutinante a derivado de tiazolidindiona es de 1:9 a 1:11. Aunque pueden obtenerse recubrimientos aceptables cuando se aplica el
55 recubrimiento de tiazolidindiona directamente al recubrimiento de membrana o de liberación sostenida, un enfoque preferido es recubrir primero el recubrimiento de membrana o de liberación sostenida con un recubrimiento de sellado antes de la aplicación del recubrimiento de tiazolidindiona. Como se usa en el presente documento un recubrimiento de sellado es un recubrimiento que no contiene un principio activo farmacéutico y que se dispersa o se disuelve rápidamente en agua. Puede ser necesario aplicar un exceso de aproximadamente el 5 al 20 %, preferentemente un exceso de aproximadamente el 10 al 15 % de la solución de recubrimiento de tiazolidindiona para responder por las pérdidas durante el proceso de recubrimiento.
60

La solución o suspensión de recubrimiento de tiazolidindiona también puede contener un tensioactivo y un agente formador de poros. Un formador de poros es preferentemente un material hidrosoluble tal como cloruro de sodio,
65 cloruro de potasio, sacarosa, sorbitol, manitol, polietilenglicoles (PEG) y propilenglicol. En una realización alternativa, la forma de dosificación de la presente invención también puede comprender una cantidad de liberación inmediata

eficaz del fármaco antihiper glucemiante. La cantidad de liberación inmediata eficaz de fármaco antihiper glucemiante puede aplicarse como recubrimiento sobre el recubrimiento de membrana o de liberación sostenida de la forma de dosificación o puede incorporarse en el recubrimiento de membrana o de liberación sostenida.

5 Además, pueden usarse diversos diluyentes, excipientes, lubricantes, colorantes, pigmentos, dispersantes, etc., que se desvelan en *Remington's Pharmaceutical Sciences* (1995), para optimizar las formulaciones enumeradas anteriormente de la invención objeto.

10 Las biguanidas, tales como la metformina se administran habitualmente en formas de dosificación que contienen 500 mg, 750 mg, 850 mg y 1000 mg. Los derivados de tiazolidindiona, por ejemplo pioglitazona, se administran habitualmente en formas de dosificación que contienen 15 mg, 30 mg y 45 mg. Se pretende que la presente invención abarque las combinaciones terapéuticas enumeradas anteriormente, sin proporcionar un ejemplo específico de cada combinación de compuestos posible y sus respectivas cantidades de dosificación.

15 En una realización preferida la forma de dosificación tendrá la siguiente composición:

PRIMER FÁRMACO ACTIVO

<u>Núcleo:</u>	Cantidad (% del núcleo)	
fármaco	50-98 %	(75-95 % preferido)
aglutinante	0,1-40 %	(3-15 % preferido)
potenciador de la absorción	0-20 %	(2-10 % preferido)
lubricante	0-5 %	(0,5-1 % preferido)
<u>Recubrimiento:</u>	Cantidad (% del recubrimiento)	
polímero	50-99 %	(75-95 % preferido)
potenciador del flujo	0-40 %	(2-20 % preferido)
plastificante	0-25 %	(2-15 % preferido)
<u>SEGUNDO FÁRMACO ACTIVO</u>	Cantidad (% de la forma de dosificación total)	
fármaco	0,1-20 %	(1-10 % preferido)
aglutinante	0,1-30 %	(1-20 % preferido)
surfactante	0-20 %	(0,1-15 % preferido)
formador de poros	0-25 %	(0,1-15 % preferido)
plastificante	0-20 %	(0,1-15 % preferido)

20 Las formas de dosificación preparados de acuerdo con la presente invención muestran el siguiente perfil de disolución cuando se ensayan en un aparato USP de Tipo 2 a 75 rpm en 900 ml de líquido intestinal simulado (tampón fosfato pH 7,5) ya 37 °C:

<u>Liberación del primer fármaco activo</u>		
Tiempo (horas)	% de liberación	
2	0-25 %	(0-20 % preferido)
4	10-45 %	(20-40 % preferido)
8	30-90 %	(45-90 % preferido)
12	NMD 50 %	(NMD 60 % preferido)
16	NMD 60 %	(NMD 70 % preferido)
20	NMD 70 %	(NMD 80 % preferido)
NMD = NO MENOS DEL		

<u>Liberación del segundo fármaco activo</u>		
Tiempo (horas)	% de liberación	
0,5	NMD 60 %	(NMD 75 % preferido)

25 Se ha descubierto que la selección de los excipientes para su uso en el componente de tiazolidindiona de la forma de dosificación puede influir en gran medida en las características de liberación, la potencia y la estabilidad de la tiazolidindiona. Por tanto, la composición del componente de tiazolidindiona de la presente invención se selecciona de modo que no menos del 90 % y preferentemente no menos del 95 % de la tiazolidindiona se libere de la forma de dosificación en el plazo de 30 minutos cuando se ensaya de acuerdo con la Farmacopea de los Estados Unidos (USP) 26, con el Aparato 1 a 100 rpm, 37 °C y 900 ml de tampón KCl-HCl 0,3 M, pH 2,0.

30 Además, los excipientes para su uso en el componente de tiazolidindiona de la forma de dosificación deberían seleccionarse de modo que los compuestos o impurezas relacionados con la tiazolidindiona totales en la forma de dosificación final no sean más del 0,6 %, preferentemente no más del 0,5 % y mucho más preferentemente no más del 0,25 %, y cada compuesto o impureza relacionado con la tiazolidindiona individual en la forma de dosificación final no sea más del 0,25 %, preferentemente no más del 0,2 % y mucho más preferentemente no más del 0,1 %. Los compuestos o impurezas relacionados con la tiazolidindiona en la forma de dosificación final se determinan mediante cromatografía líquida de alta resolución (HPLC) usando una columna YMC-ODS-AQ, 5 μ m, 120 Å, 4,6 ×

250°mm o equivalente, una fase móvil de acetato de amonio 0,1 M:acetonitrilo:ácido acético glacial (25:25:1), un volumen de inyección de aproximadamente 40 µl, un caudal de 0,7 ml/min, una temperatura de la columna de 25 °C y una longitud de onda de 269 nm para el detector de UV.

5 **Ejemplos**

Los siguientes se proporcionan a modo de ejemplo solamente y no se pretende de ninguna manera que sean limitantes. Los ejemplos 1 a 6, 9, 11 son Ejemplos de Referencia.

10 **Ejemplo 1**

Se prepara un comprimido de liberación controlada que contiene 850 mg de HCl de metformina y 15 mg de pioglitazona como se indica a continuación:

I. Núcleo	<u>Primer fármaco activo</u> (composición del núcleo en %)
HCl de metformina	90,54 %
Povidona K-30 ¹ , USP	4,38 %
Fosfato tribásico de sodio	4,58 %
Estearato de magnesio	0,5 %
<hr/> <u>peso molecular aproximado = 50.000; viscosidad dinámica (solución al 10 % p/v a 20 °C) = 5,5-8,5 mPa·s.</u> <hr/>	

(a) Granulación

Se rompen los conglomerados de HCl de metformina haciéndolos pasar a través de un tamiz de malla 40 y recogidos en un recipiente limpio revestido de polietileno. La povidona K-30 y el fosfato tribásico de sodio se disuelven en agua purificada. Después, la metformina HCl sin conglomerados se añade a un granulador de lecho fluido de pulverización superior y se granula mediante la pulverización de la solución aglutinante de povidona y fosfato tribásico de sodio en las siguientes condiciones: temperatura del aire de entrada de 50-70 °C; presión de aire de atomización de 0,1-0,3 MPa y velocidad de pulverización de 10 a 100 ml/min.

Una vez que se agota la solución aglutinante, los gránulos se secan en el granulador hasta que la pérdida por desecación es menor del 2 %. Los gránulos secos se hacen pasar a través de un Comil equipado con el equivalente de un tamiz de malla 18.

30 (b) Formación de comprimidos

El estearato de magnesio se hace pasar a través de un tamiz de acero inoxidable de malla 40 y se mezcla con los gránulos de HCl de metformina durante aproximadamente cinco (5) minutos. Después de la mezcla, los gránulos se comprimen en una prensa rotativa equipada con punzones cóncavos convencionales redondos de 15/32" (punzón inferior liso, punzón superior con un pasador de aproximadamente 1°mm de escotadura).

Como se ha indicado anteriormente, el orificio puede formarse por cualquier medio habitualmente empleado en la industria farmacéutica.

40 (c) Recubrimiento de sellado (opcional)

Al comprimido núcleo se le puede aplicar un recubrimiento de sellado con un material Opadry u otro material hidrosoluble adecuado disolviendo primero el material Opadry, preferentemente Opadry Transparente, en agua purificada. Después, la solución de Opadry se pulveriza sobre el comprimido núcleo usando una paila en las siguientes condiciones: temperatura del aire de salida de 38-42 °C; presión de atomización de 0,19-0,28 MPa y velocidad de pulverización de 10-15 ml/min. El comprimido núcleo se recubre con la solución de sellado hasta que se obtiene un nivel de recubrimiento teórico de aproximadamente el 2-4 %.

II <u>Membrana</u>	(composición de la membrana en %)
Acetato de celulosa (398-10) ²	85 %
Triacetina	5 %
PEG 400	10 %
<hr/> <u>²contenido de acetilo del 39,3-40,3 %</u> <hr/>	

50 (a) Proceso de recubrimiento con membrana

El acetato de celulosa se disuelve en acetona mientras se agita con un homogeneizador. El polietilenglicol 400 y la triacetina se añaden a la solución de acetato de celulosa y se agitan hasta que se obtiene una solución transparente. Después, la solución de recubrimiento de membrana transparente se pulveriza sobre los comprimidos con recubrimiento de sellado usando un equipo de recubrimiento de lecho fluido empleando las siguientes condiciones:

temperatura del producto de 16-22 °C; presión de atomización de aproximadamente 0,3 MPa y velocidad de pulverización de 120-150 ml/min. El comprimido núcleo sellado se recubre hasta que se obtiene un nivel de recubrimiento teórico de aproximadamente el 3 %.

III.	<u>Formación de capas del segundo principio activo</u>	(composición del segundo componente en %)
	HCl de pioglitazona	43,5 %
	Tween 80	2,0 %
	Hidroxipropilmetilcelulosa	54,5 %

5 Se disuelven Tween 80 e hidroxipropilmetilcelulosa en agua purificada. Después, se dispersa HCl de pioglitazona en esta solución. Después, la suspensión resultante se pulveriza sobre los comprimidos recubiertos de membrana anteriores.

10 **Ejemplo 2**

Se prepara un comprimido de liberación controlada que contiene 850 mg de HCl de metformina y 15 mg de pioglitazona como se indica a continuación:

15		<u>Primer fármaco activo</u>	
	I. Núcleo		(composición del núcleo en %)
	HCl de metformina		88,555 %
	Povidona K-90 ³ . USP		6,368 %
	Lauril sulfato de sodio		4,577 %
	Estearato de magnesio		0,5 %

³peso molecular aproximado = 1.000.000; viscosidad dinámica (solución al 10 % p/v) = 300-700 mPa·s a 20 °C.

(a) Granulación

20 Se rompen los conglomerados de HCl de metformina y de lauril sulfato de sodio haciéndolos pasar a través de un tamiz de malla 40 y recogiéndolos en un recipiente limpio revestido de polietileno. La povidona, K-90, se disuelve en agua purificada. Después, la metformina HCl y el lauril sulfato de sodio sin conglomerados se añaden a un granulador de lecho fluido de pulverización superior y se granulan mediante la pulverización con la solución aglutinante de povidona en las siguientes condiciones: temperatura del aire de entrada de 50-70 °C; presión de aire de atomización de 0,1-0,3 MPa y velocidad de pulverización de 10 a 100 ml/min.

25 Una vez que se agota la solución aglutinante, los gránulos se secan en el granulador hasta que la pérdida por desecación es menor del 2 %. Los gránulos secos se hacen pasar a través de un Comil equipado con el equivalente de un tamiz de malla 18.

30 (b) Formación de comprimidos

El estearato de magnesio se hace pasar a través de un tamiz de acero inoxidable de malla 40 y se mezcla con los gránulos de HCl de metformina durante aproximadamente cinco (5) minutos. Después de la mezcla, los gránulos se comprimen en una prensa rotativa equipada con punzones cóncavos convencionales redondos de 15/32" (punzón inferior liso, punzón superior con un pasador de aproximadamente 1 mm de escotadura).

Como se ha indicado anteriormente, el orificio puede formarse por cualquier medio habitualmente empleado en la industria farmacéutica.

40 (c) Recubrimiento de sellado (opcional)

45 Al comprimido núcleo se le aplica un recubrimiento de sellado con un material Opadry u otro material hidrosoluble adecuado disolviendo primero el material Opadry, preferentemente Opadry Transparente, en agua purificada. Después, la solución de Opadry se pulveriza sobre el comprimido núcleo usando una paila en las siguientes condiciones: temperatura del aire de salida de 38-42 °C; presión de atomización de 0,19-0,28 MPa y velocidad de pulverización de 10-15 ml/min. El comprimido núcleo se recubre con la solución de sellado hasta que se obtiene un nivel de recubrimiento teórico de aproximadamente el 2 %.

II	<u>Membrana</u>	(composición de la membrana en %)
	Acetato de celulosa (398-10) ⁴	85 %
	Triacetina	5 %
	PEG 400	10 %

⁴contenido de acetilo del 39,3-40,3 %

50

(a) Proceso de recubrimiento con membrana

El acetato de celulosa se disuelve en acetona mientras se agita con un homogeneizador. El polietilenglicol 400 y la triacetina se añaden a la solución de acetato de celulosa y se agitan. Después, la solución de recubrimiento de membrana se pulveriza sobre los comprimidos con recubrimiento de sellado en un equipo de recubrimiento de lecho fluido empleando las siguientes condiciones: temperatura del producto de 16-22 °C; presión de atomización de aproximadamente 0,3 MPa y velocidad de pulverización de 120-150 ml/min. El comprimido núcleo sellado se recubre hasta que se obtiene un nivel de recubrimiento teórico de aproximadamente el 3 %.

III.	<u>Formación de capas del segundo principio activo</u>	(composición del segundo componente en %)
	HCl de pioglitazona	43,5 %
	Tween 80	2,0 %
	Hidroxipropilmetilcelulosa	54,5 %

Se disuelven Tween 80 e hidroxipropilmetilcelulosa en agua purificada. Después, se dispersa HCl de pioglitazona en esta solución. Después, la suspensión resultante se pulveriza sobre los comprimidos descritos anteriormente.

Ejemplo 3

Se prepara un comprimido de liberación controlada que contiene 500 mg de HCl de metformina y 15 mg de pioglitazona como se indica a continuación:

I. Primer fármaco activo

Se prepara un comprimido recubierto con membrana de 500 mg de metformina como se ha descrito en el Ejemplo 2 anteriormente, excepto por que se usan herramientas que dan forma de taza al compuesto durante la formación de comprimidos. El comprimido de 500 mg de metformina recubierto con membrana tiene la siguiente composición:

NÚCLEO	
HCl de metformina	500 mg/comprimido
Povidona K-90, USP	35,96 mg/comprimido
Lauril sulfato de sodio, NF	25,84 mg/comprimido
Estearato de magnesio, NF	2,82 mg/comprimido
RECUBRIMIENTO DE SELLADO	
Opadry Transparente (YS-1-7006)	23,53 mg/comprimido
RECUBRIMIENTO DE MEMBRANA	
Acetato de celulosa, 398-10, NF	23,56 mg/comprimido
Triacetina, USP	1,39 mg/comprimidos
Polietilenglicol 400, NF	2,77 mg/comprimido
Peso total	615,87 mg/comprimido

II. Formación de capas del segundo fármaco activo

Se aplica una cantidad de liberación inmediata de HCl de pioglitazona al comprimido de 500 mg de HCl de metformina recubierto con membrana preparado en la etapa I. El comprimido final tiene la siguiente composición:

HCl de metformina recubierto con membrana	615,87 mg/comprimido
Recubrimiento de pioglitazona	
HCl de pioglitazona	16,53 mg/comprimido
Tween 80	2,0 mg/comprimido
Polyplasdone XL	15,0 mg/comprimido
Opadry Transparente (YS-1-7006)	8,47 mg/comprimido
Recubrimiento de color	
Opadry Blanco	10,0 mg/comprimido
Recubrimiento de pulido	
Polvo de cera de candelilla	2,0 mg/comprimido

El recubrimiento de pioglitazona se aplica directamente a los comprimidos de 500 mg de HCl de metformina recubiertos con membrana. El recubrimiento de pioglitazona se prepara disolviendo 0,252 kg de Opadry Transparente, 0,269 kg de Polyplasdone XL y 0,036 kg de Tween 80 en 9,908 kg de agua purificada usando un homogeneizador. Una vez que se disuelven estos ingredientes, se dispersan 0,296 kg de HCl de pioglitazona en la solución y se homogeneizan. Después, la dispersión homogeneizada se aplica directamente a los comprimidos de 500 mg de HCl de metformina recubiertos con membrana usando una paila O'Hara Labcoat III de 24" con las siguientes condiciones:

Velocidad de pulverización	15-27 ml/min
Temperatura de salida	42-47 °C
Presión del aire de atomización	0,17 MPa
Velocidad del bombo	5-9 rpm
Flujo de aire de entrada	8,50-11,33 m ³ /min

- 5 Una vez que el recubrimiento de pioglitazona se ha aplicado al comprimido de 500 mg de HCl de metformina recubierto con membrana, se aplica un recubrimiento estético o de color de Opadry Blanco al comprimido recubierto con pioglitazona. El recubrimiento de color se prepara dispersando 0,179 kg de Opadry Blanco en 1,791 kg de agua purificada. La suspensión de Opadry Blanco se aplica al comprimido recubierto con pioglitazona usando una paila O'Hara Labcoat III de 24" en las siguientes condiciones:

Velocidad de pulverización	20-35 ml/min
Temperatura de salida	35-45 °C
Presión del aire de atomización	0,17 MPa
Velocidad del bombo	9 rpm
Flujo de aire de entrada	11,04-14,16 m ³ /min

- 10 Una vez que se aplica el recubrimiento de color, los comprimidos se pulen usando 0,036 kg de polvo de cera de Candelilla.

Ejemplo 4

- 15 Se prepara un comprimido de liberación controlada que contiene 500 mg de HCl de metformina y 15 mg de pioglitazona como se indica a continuación:

I. Primer fármaco activo

- 20 Se preparar un comprimido recubierto con membrana de 500 mg como se ha descrito en el Ejemplo 2 anteriormente, excepto por que se usan herramientas que dan forma de taza al compuesto durante la formación de comprimidos. El comprimido de 500 mg recubierto con membrana tiene la siguiente composición:

NÚCLEO	
HCl de metformina	500 mg/comprimido
Povidona K-90, USP	35,96 mg/comprimido
Lauril sulfato de sodio, NF	25,84 mg/comprimido
Estearato de magnesio, NF	2,82 mg/comprimido
RECUBRIMIENTO DE SELLADO	
Opadry Transparente (YS-1-7006)	23,53 mg/comprimido
RECUBRIMIENTO DE MEMBRANA	
Acetato de celulosa, 398-10, NF	23,56 mg/comprimido
Triacetina, USP	1,39 mg/comprimidos
Polietilenglicol 400, NF	2,77 mg/comprimido
Peso total	615,87 mg/comprimido

- 25 II. Formación de capas del segundo fármaco activo

Se aplica una cantidad de liberación inmediata de HCl de pioglitazona al comprimido de 500 mg de HCl de metformina con recubrimiento de sellado preparado en la Etapa I. El comprimido final tiene la siguiente composición:

Comprimido de HCl de metformina recubierto con membrana	615,87 mg/comprimido
Recubrimiento de sellado	
Opadry Transparente (YS-1-7006)	13,8 mg/comprimido
Recubrimiento de pioglitazona	
HCl de pioglitazona	16,53 mg/comprimido
Tween 80	2,0 mg/comprimido
Cloruro de sodio	4,27 mg/comprimido
Opadry Transparente (YS-1-7006)	8,47 mg/comprimido
Recubrimiento de color	
Opadry Blanco	10,0 mg/comprimido
Recubrimiento de pulido	
Polvo de cera de candelilla	2,0 mg/comprimido

- 30 La solución de recubrimiento de sellado se prepara disolviendo 0,258 kg de Opadry Transparente en 2,576 kg de agua purificada y pulverizando la solución sobre aproximadamente 12,088 kg de los núcleos de comprimidos de

500 mg de HCl de metformina recubiertos con membrana usando una paila O'Hara Labcoat III de 24". El recubrimiento de sellado se aplica en las siguientes condiciones:

Velocidad de pulverización	20-35 ml/min
Temperatura de salida	35-45 °C
Presión del aire de atomización	0,17 MPa
Velocidad del bombo	9 rpm
Flujo de aire de entrada	11,04-14,16 m ³ /min

- 5 El recubrimiento de pioglitazona se aplica a los comprimidos recubiertos con membrana de 500 mg de HCl de metformina con recubrimiento de sellado. El recubrimiento de pioglitazona se prepara disolviendo 0,040 kg de Opadry Transparente, 0,085 kg de cloruro de sodio y 0,040 kg de Tween 80 en 4,915 kg de agua purificada usando un homogeneizador. Una vez que estos ingredientes se disuelven, se dispersan 0,328 kg de HCl de pioglitazona en la solución y se homogeneizan. Después, la dispersión homogeneizada se aplica a los comprimidos recubiertos con membrana de 500 mg de HCl de metformina con recubrimiento de sellado usando una paila O'Hara Labcoat III de 24" con las siguientes condiciones:

Velocidad de pulverización	10-30 ml/pistola/min
Temperatura de salida	35-45 °C
Presión del aire de atomización	0,14-0,28 MPa
Presión del aire patrón	0,14-0,28 MPa
Velocidad del bombo	8-12 rpm
Flujo de aire de entrada	7,08-12,74 m ³ /min

- 15 Una vez que el recubrimiento de pioglitazona se ha aplicado a los comprimidos recubiertos con membrana de 500 mg de HCl de metformina con recubrimiento de sellado, se aplica un recubrimiento estético o de color de Opadry Blanco al comprimido recubierto con pioglitazona. El recubrimiento de color se prepara dispersando 0,159 kg de Opadry Blanco en 1,585 kg de agua purificada. La suspensión de Opadry Blanco se aplica al comprimido recubierto con pioglitazona usando condiciones similares a las descritas anteriormente para la aplicación del recubrimiento de sellado. Una vez que se aplica el recubrimiento de color, los comprimidos se pulen usando 20 0,004 kg de polvo de cera de Candelillas.

Ejemplo 5

- 25 Se prepara un comprimido de liberación controlada que contenía 1000 mg de HCl de metformina y 30 mg de pioglitazona como se indica a continuación:

I. Primer fármaco activo

A. Núcleo	(composición del núcleo en %)
HCl de metformina	88,07 %
Povidona K-90 ³ . USP	6,87 %
Lauril sulfato de sodio	4,55 %
Estearato de magnesio	0,5 %

³peso molecular aproximado = 1.000.000; viscosidad dinámica (solución al 10 % p/v) = 300-700 mPa·s a 20 °C.

- 30 Se añaden aproximadamente 206,34 kg de agua purificada a un tanque de acero inoxidable, seguidos de aproximadamente 10,86 kg de povidona K-90. La solución se mezcla a aproximadamente 330-360 rpm durante aproximadamente 45 minutos o hasta que la povidona se disuelve completamente. Se hacen pasar aproximadamente 139,14 kg de HCl de metformina a través de un Comil equipado con un tamiz N.º 813 y sin espaciador a 840-850 rpm.

- 35 El HCl de metformina tamizado se carga en un equipo de recubrimiento de lecho fluido de marca GPCG-60 (Glatt) con inserto Wurster (tamaño 32" por 35°mm de altura) con 3 boquillas de 1,5°mm de tamaño. El HCl de metformina se fluidifica y la temperatura del producto se ajusta a aproximadamente 38-43 °C. La solución de povidona se pulveriza sobre el HCl de metformina fluidificado con una presión de atomización de aproximadamente 0,25-0,3 MPa y la velocidad de bombeo de:

0-15 minutos	491-515 g/min (objetivo 500 g/min)
16-30 minutos	680-710 g/min (objetivo 700 g/min)
31-45 minutos	860-910 g/min (objetivo 900 g/min)
46-60 minutos	1090-1170 g/min (objetivo 1100 g/min)
61 minutos hasta finalización	1170-1220 g/min (objetivo 1200 g/min)

Una vez que la solución de povidona se ha consumido, los gránulos se secan en el lecho fluido a aproximadamente 59,47 m³/min y a una temperatura del aire de entrada de 60 °C hasta que la pérdida por desecación (PPD) es de no

más del 2 %. Los gránulos resultantes se hacen pasar a través de un Comil equipado con un tamiz N.º 1143 de acero inoxidable y un espaciador N.º 075 a una velocidad de 1086-1088 rpm para producir aproximadamente 150 kg de gránulos de HCl de metformina. El proceso de granulación se repite una segunda vez para producir aproximadamente 300 kg de gránulos de HCl de metformina.

5 Se añaden aproximadamente 300 kg de los gránulos de metformina a un mezclador Cónico inclinado de 1,42 m³ junto con aproximadamente 14,38 kg de lauril sulfato de sodio y se mezclan durante aproximadamente 20 minutos. Se hacen pasar aproximadamente 1,58 kg de estearato de magnesio a través de un tamiz de acero inoxidable de malla N.º 40 y después se añaden a la mezcla en el mezclador Cónico inclinado. La mezcla resultante se mezcla durante aproximadamente 5 minutos, después se comprime en comprimidos usando una prensa de comprimidos convencional equipada con un troquel redondo que da forma de taza al compuesto de ½", con una fuerza de precompresión de 6 y una fuerza de compresión principal de 38. Los comprimidos resultantes muestran un intervalo de peso de 1,044 g a aproximadamente 1226 g con un peso objetivo de 1135 g, una dureza de 20 a 36 kp (objetivo de 28 kp) y una friabilidad menor o igual al 0,8 %.

15 B. Recubrimiento de sellado

A aproximadamente 57,61 kg de los comprimidos núcleo preparados anteriormente se les aplica un recubrimiento de sellado con un material Opadry u otro material hidrosoluble adecuado disolviendo primero el material Opadry, preferentemente aproximadamente 3,98 kg de Opadry Transparente (YS-1-7006) en aproximadamente 21,49 kg de agua purificada. La solución Opadry se pulveriza sobre el comprimido núcleo usando una paila O'Hara Lab Coat III con un recipiente de 36", 3 pistolas de pulverización en las siguientes condiciones: temperatura del aire de salida de 40-47 °C; presión de atomización de 0,34 ± 0,07 MPa y velocidad de pulverización de 180 ± 60 g/min/3 pistolas, velocidad del bombo de 4-8 rpm y volumen de aire de 28,32 ± 5,66 m³/min. El comprimido núcleo se recubre con la solución de sellado hasta que se obtiene un nivel de recubrimiento teórico de aproximadamente el 2,8-4,4 %.

C. Recubrimiento de membrana

30 Se aplica un recubrimiento de membrana de acetato de celulosa a los núcleos de los comprimidos de HCl de metformina con recubrimiento de sellado para producir comprimidos de HCl de metformina recubiertos con membrana con la siguiente composición:

Comprimido de 1000 mg de HCl de metformina	98,456 %
Acetato de celulosa (398-10) ⁴	1,313 %
Triacetina	0,077 %
PEG 400	1,54 %
⁴ contenido de acetilo del 39,3-40,3 %	

35 Se añaden aproximadamente 29,95 kg de acetona a un tanque de acero inoxidable seguidos de aproximadamente 0,788 kg de acetato de celulosa y se mezclan durante aproximadamente 20 minutos hasta que la solución se vuelve transparente. Una vez que la solución es transparente se añaden aproximadamente 0,092 kg de polietilenglicol 400 a la solución y se mezclan durante aproximadamente 5 minutos seguido de la adición de aproximadamente 0,046 kg de triacetina. La solución se mezcla durante 5 minutos adicionales.

40 Se cargan aproximadamente 59,07 kg de los comprimidos de HCl de metformina con recubrimiento de sellado en un equipo de recubrimiento de lecho fluido de marca GPCG-60 (Glatt) con inserción Wurster (tamaño de 18" por 45°mm de altura) con una boquilla de tamaño de 1,5°mm. Los comprimidos de HCl de metformina con recubrimiento de sellado se fluidifican y la temperatura del producto se ajusta a aproximadamente 21 ± 35 °C. La solución de acetato de celulosa se pulveriza sobre los comprimidos de HCl de metformina con recubrimiento de sellado fluidificados con una presión de atomización de aproximadamente 0,2-0,3 MPa, un volumen de aire de 45,31 ± 8,50 m³/min y una velocidad de pulverización de 400 ± 100 g/min hasta que se obtiene un aumento de peso del 1-2 % (objetivo 1,38 %). Una vez que se ha aplicado la cantidad deseada de recubrimiento de membrana los comprimidos recubiertos con membrana se secan en el lecho fluido a 21 ± 3 °C y 38,23 ± 2,83 m³/min durante aproximadamente 10 minutos, seguido de 40 °C y 38,23 ± 2,83 m³/min durante aproximadamente 5 minutos.

50 Los comprimidos recubiertos de membrana resultantes se perforan con láser para crear un orificio en el centro aproximado de cada lado del comprimido recubierto con membrana (es decir, 2 orificios) con un diámetro promedio de 0,5°mm por orificio. El micrómetro superior es 6,5 ± 2°mm, micrómetro inferior es 6,75 ± 2°mm, la anchura del pulso del láser es de 170 ± 70 y el retardo de pulso de 340 ± 150 y 350 ± 150 respectivamente.

55 II. Segundo fármaco activo

60 Se aplica una cantidad de liberación inmediata de HCl de pioglitazona a los comprimidos de HCl de metformina de 1000 mg recubiertos de membrana preparados en la etapa I. El comprimido final tiene la siguiente composición:

Comprimido de HCl de metformina recubierto con membrana	1201,0 mg/comprimido
---	----------------------

Recubrimiento de sellado	
Opadry Transparente (YS-1-7006)	16,0 mg/comprimido
Recubrimiento de pioglitazona	
HCl de pioglitazona	33,06 mg/comprimido
Cloruro de sodio	4,27 mg/comprimido
Opadry Transparente (YS-1-7006)	3,0 mg/comprimido
Recubrimiento de color	
Opadry II Blanco	20,27 mg/comprimido
Recubrimiento de pulido	
Polvo de cera de candelilla	0,40 mg/comprimido

5 El recubrimiento de sellado se prepara dispersando 0,174 kg de Opadry Transparente en 3,478 kg de etanol y mezclando la dispersión durante 15 minutos. Después, la dispersión se pulveriza sobre aproximadamente 13,174 kg de los comprimidos de HCl de metformina de 1000 mg recubiertos de membrana usando una paila O'Hara Labcoat III de 24". El recubrimiento de sellado se aplica a los comprimidos de HCl de metformina de 1000 mg recubiertos de membrana con las siguientes condiciones:

Velocidad de pulverización	10-30 ml/pistola/min
Temperatura de salida	25-35 °C
Presión del aire de atomización	0,14-0,28 MPa
Velocidad del bombo	6-12 rpm
Presión del aire patrón	0,14-0,28 MPa
Flujo de aire de entrada	7,08-12,74 m ³ /min

10 Después, se aplica el recubrimiento de pioglitazona a los comprimidos recubiertos de membrana de 1000 mg de HCl de metformina con recubrimiento de sellado. El recubrimiento de pioglitazona se prepara disolviendo 0,036 kg de Opadry Transparente y 0,046 kg de cloruro de sodio en 5,344 kg de etanol usando un homogeneizador. Una vez que los ingredientes están dispersos, se dispersan 0,359 kg de HCl de pioglitazona en la solución y se homogeneizan. Después, se aplica la dispersión homogeneizada a los comprimidos recubiertos de membrana de 1000 mg de HCl de metformina con recubrimiento de sellado usando una paila O'Hara Labcoat III de 24" con las siguientes condiciones:

Velocidad de pulverización	10-30 ml/pistola/min
Temperatura de salida	25-35 °C
Presión del aire de atomización	0,14-0,28 MPa
Velocidad del bombo	6-12 rpm
Presión del aire patrón	0,14-0,28 MPa
Flujo de aire de entrada	7,08-12,74 m ³ /min

20 Una vez que se ha aplicado el recubrimiento de pioglitazona, se aplica un recubrimiento estético o de color de Opadry II Blanco a los comprimidos recubiertos con pioglitazona. El recubrimiento de color se prepara dispersando 0,220 kg, de Opadry II Blanco en 4,407 kg de etanol. Después, la suspensión de Opadry II Blanco se aplica a los comprimidos recubiertos con HCl de pioglitazona usando una paila O'Hara Labcoat III de 24" usando condiciones similares a las descritas anteriormente para el recubrimiento de sellado. Una vez que se aplica el recubrimiento de color, los comprimidos se pulen usando 0,004 kg de polvo de cera de Candelilla.

25 **Ejemplo 6**

Se prepara un comprimido de liberación controlada que contenía 1000 mg de HCl de metformina y 30 mg de pioglitazona como se indica a continuación:

30 **I. Primer fármaco activo**

Se prepara un comprimido de 1000 mg recubierto con membrana como se ha descrito en el Ejemplo 5 anteriormente. El comprimido de 1000 mg recubierto con membrana tiene la siguiente composición:

NÚCLEO	
HCl de metformina	1000 mg/comprimido
Povidona K-90, USP	78,0 mg/comprimido
Lauril sulfato de sodio, NF	51,69 mg/comprimido
Estearato de magnesio, NF	5,65 mg/comprimido
RECUBRIMIENTO DE SELLADO	
Opadry Transparente (YS-1-7006)	47,05 mg/comprimido
RECUBRIMIENTO DE MEMBRANA	
Acetato de celulosa, 398-10, NF	15,77 mg/comprimido
Triacetina, USP	0,92 mg/comprimidos
Polietilenglicol 400, NF	1,85 mg/comprimido
Peso total	1201,0 mg/comprimido

II. Segundo fármaco activo

- 5 Se aplica una cantidad de liberación inmediata de HCl de pioglitazona a los comprimidos de 1000 mg de HCl de metformina recubiertos con membrana preparados en la etapa I. El comprimido final tiene la siguiente composición:

Comprimido de HCl de metformina recubierto con membrana	1201,0 mg/comprimido
Recubrimiento de sellado	
Opadry Transparente (YS-1-7006)	21,0 mg/comprimido
Recubrimiento de pioglitazona	
HCl de pioglitazona	33,06 mg/comprimido
Cloruro de sodio	5,0 mg/comprimido
Opadry Transparente (YS-1-7006)	3,7 mg/comprimido
Recubrimiento de color	
Opadry II Blanco	21,54 mg/comprimido
Recubrimiento de pulido	
Polvo de cera de candelilla	0,40 mg/comprimido

- 10 El recubrimiento de sellado se aplica al comprimido de HCl de metformina recubierto con membrana. El recubrimiento de sellado se prepara dispersando 0,229 kg de Opadry Transparente en 4,573 kg de alcohol USP y mezclando la dispersión durante 15 minutos. Después, la dispersión se pulveriza sobre aproximadamente 13,08 kg de los núcleos de comprimidos de 1000 mg de HCl de metformina usando una paila O'Hara Labcoat III de 24" con la punta de la boquilla fijada a 4 ± 2 " de la parte superior del lecho estático y las siguientes condiciones:

Velocidad de pulverización	25 ± 10 ml/pistola/min
Temperatura de salida	25 °C ± 5 °C
Presión del aire de atomización	0,07-0,28 MPa
Velocidad del bombo	4-9 rpm
Flujo del aire de alimentación	5,66 ± 2,86 m ³ /min
Presión del aire patrón	0,07-0,28 MPa

- 15 La dispersión de recubrimiento de sellado se agita continuamente hasta que se consume durante el proceso de recubrimiento.

- 20 Después, se aplica el recubrimiento de pioglitazona a los comprimidos recubiertos con membrana de 1000 mg de HCl de metformina con recubrimiento de sellado. El recubrimiento de pioglitazona se prepara mezclando 4,434 kg de alcohol USP y 1,250 kg de agua purificada (aproximadamente una relación de agua purificada a alcohol de 78:22) y dispersando lentamente 0,040 kg de Opadry Transparente en la mezcla de disolventes. Una vez que el Opadry Transparente se dispersa, se homogeneiza durante aproximadamente 10 minutos. Una vez que la dispersión de Opadry Transparente está homogeneizada, se añaden 0,054 kg de cloruro de sodio a la dispersión y se homogeneizan durante aproximadamente 2 minutos. Después de que el cloruro de sodio se homogeneizara, se dispersan 0,360 kg de HCl de pioglitazona lentamente en la mezcla de disolvente y después se homogeneizan durante aproximadamente 10 minutos. Una vez que el HCl de pioglitazona se homogeneiza, el homogeneizador se retira del recipiente de mezcla y se reemplaza por un mezclador de aire y se mezcla durante otros 15 minutos.
- 25 La suspensión de pioglitazona se agita hasta que la suspensión se consume durante el proceso de recubrimiento. La suspensión de HCl de pioglitazona se aplica a los núcleos de los comprimidos recubiertos con membrana de
- 30 1000 mg de HCl de metformina con recubrimiento de sellado con una paila O'Hara Labcoat III de 24" con la punta de la boquilla fijada a 4 ± 2 " por encima de la parte superior del lecho estático con las siguientes condiciones:

Velocidad de pulverización	25 ± 10 ml/pistola/min
Temperatura de salida	25 °C ± 5 °C
Presión del aire de atomización	0,07-0,28 MPa
Velocidad del bombo	4-9 rpm

Presión del aire patrón	0,07-0,28 MPa
Flujo del aire de alimentación	5,66 ±2,86 m ³ /min

Una vez que se ha aplicado el recubrimiento de pioglitazona a los comprimidos recubiertos con membrana de 1000 mg de HCl de metformina con recubrimiento de sellado, se aplica un recubrimiento estético de Opadry II blanco al comprimido recubierto con pioglitazona. El recubrimiento estético se prepara dispersando 0,235 kg de Opadry II Blanco (Y-22-7719) en 4,691 kg de alcohol USP y mezclando la dispersión durante aproximadamente 1 hora. La dispersión de Opadry II Blanco se pulveriza sobre los comprimidos recubiertos con HCl de pioglitazona usando una paila O'Hara Labcoat III de 24" con la punta de la boquilla fijada a 4 ± 2" de la parte superior del lecho estático y las siguientes condiciones:

Velocidad de pulverización	25 ± 10 ml/pistola/min
Temperatura de salida	25 °C ± 5 °C
Presión del aire de atomización	0,07-0,28 MPa
Velocidad del bombo	4-9 rpm
Flujo del aire de alimentación	5,66 ±2,86 m ³ /min
Presión del aire patrón	0,07-0,28 MPa

La dispersión de recubrimiento de color se agita continuamente hasta la dispersión se consume durante el proceso de recubrimiento.

Una vez que se consume la suspensión de recubrimiento estético, los comprimidos se secan en la paila durante aproximadamente 5 minutos con una velocidad del bombo de aproximadamente 2-8 rpm y una temperatura de salida de 25 ± 5 °C. Una vez que los comprimidos están secos, el aire de salida se apaga y la velocidad del bombo se ajusta a aproximadamente 3-4 rpm y se espolvorean 0,004 kg de polvo de cera de candelilla que se habían hecho pasar a través de un tamiz de malla 60 sobre los comprimidos. Después de que los comprimidos han rodado en la cera durante unos 5 minutos, el aire de salida se enciende y los comprimidos se hacen rodar durante 10 minutos adicionales.

El comprimido pulido terminado mostró el siguiente perfil de disolución de HCl de pioglitazona cuando se ensayó en un aparato USP de tipo 1 a 100 rpm en una solución tampón de HCl-KCl 0,3 M de pH 2,0:

<u>Tiempo</u>	<u>% de liberación de pioglitazona</u>
10 min.	42 %
20 min.	79 %
30 min.	95 %
45 min.	102 %

El comprimido pulido terminado también contenía los siguientes compuestos relacionados con la pioglitazona cuando se ensayó mediante HPLC usando una columna YMC-ODS-AQ, 5^oµm, 120 Å, 4,6 × 250^omm, una fase móvil de tampón de acetato de amonio 0,1 M:acetonitrilo:ácido acético glacial (25:25:1), un volumen de inyección de 40 µl, un caudal de 0,7 ml/min, una temperatura de la columna de 25 °C y una longitud de onda para el detector de UV de 269 nm.

<u>Nombre</u>	<u>Tiempo de retención relativo</u>	<u>Cantidad (%)</u>
RS-1	0,7	N.D.*
pioglitazona	1,0	
RS-2	1,5	0,03
RS-3	3,4	0,04
RS-4	1,2	0,03
RS-5	2,8	0,04

*N.D. = no detectado

RS-1 es (+/-)-5-[p-[2-(5-etil-2-piridil)etoxi]bencil]-5-hidroxi-2,4-tiazolidindiona

RS-2 es (z)-5-[p-[2-(5-etil-2-piridil)etoxi]benciliden]-2,4-tiazolidindiona.

RS-3 es (+/-)-5-[p-[2-(5-etil-2-piridil)etoxi]bencil]-3-[2-(5-etil-2-piridil)etil]-2,4-tiazolidindiona.

RS-4 es (+/-)-etil-2-carbamoilto-3-[4-[2-(5-etil-2-piridil)etoxi]fenil]propionato.

RS-5 es etil-3-p-[2-(5-etil-2-piridil)etoxi]fenil-propionato.

El comprimido pulido final se envasó en un frasco de HDPE de 100 cc que contenía un (1) un cartucho de desecante SORB-IT® de 2 g y se sometió a condiciones de estabilidad aceleradas de 40 °C y 75 % de humedad relativa durante tres (3) meses. Después del almacenamiento, el comprimido pulido final se ensayó y presentó el siguiente perfil de disolución de HCl de pioglitazona cuando se ensayó en un aparato USP de tipo 1 a 100 rpm en una solución tampón de HCl-KCl 0,3 M de pH 2,0:

<u>Tiempo</u>	<u>% de liberación de pioglitazona</u>
10 min.	38 %

<u>Tiempo</u>	<u>% de liberación de pioglitazona</u>
20 min.	73 %
30 min.	92 %
45 min.	101 %

5 El comprimido pulido final almacenado también contenía los siguientes compuestos relacionados con pioglitazona cuando se ensayó mediante HPLC usando una columna YMC-ODS-AQ, 5 μ m, 120 Å, 4,6 x 250 \times mm, una fase móvil de tampón de acetato de amonio 0,1 M:acetonitrilo:ácido acético glacial (25:25:1), un volumen de inyección de 40 μ l, un caudal de 0,7 ml/min, una temperatura de la columna de 25 $^{\circ}$ C y una longitud de onda para el detector de UV de 269 nm.

Nombre	Tiempo de retención relativo	Cantidad (%)
RS-1	0,7	ND*
Pioglitazona	1,0	
RS-2	1,5	0,03
RS-3	3,4	0,03
RS-4	1,2	0,02
RS-5	2,8	0,04

* ND = no detectado

Ejemplo 7

10 Se preparó un comprimido de liberación controlada que contenía 1000 mg de HCl de metformina y 30 mg de pioglitazona como se indica a continuación:

A. Primer núcleo de fármaco activo

15 Se preparó un comprimido de HCl de metformina recubierto con acetato de celulosa como se ha descrito en el Ejemplo 5.

B. Segundo fármaco activo

20 Se aplicó una cantidad de liberación inmediata de HCl de pioglitazona a los comprimidos de 1000 mg de HCl de metformina recubiertos con membrana preparados anteriormente en la etapa A. El comprimido final tenía la siguiente composición:

Comprimido de HCl de metformina recubierto con membrana	1201,0 mg/comprimido
Recubrimiento de sellado	
Opadry Transparente (YS-1-7006)	9,00 mg/comprimido
Recubrimiento de pioglitazona	
HCl de pioglitazona	33,06 mg/comprimido
Hidroxipropilcelulosa, NF (HPC-SSL)	9,0 mg/comprimido
Monohidrato de Lactosa, NF	30,0 mg/comprimido
(modificado por secado por pulverización)	
Polietilenglicol 8000, NF	0,450 mg/comprimido
Dióxido de Titanio	0,90 mg/comprimido
Recubrimiento de pulido	
Polvo de cera de candelilla	0,40 mg/comprimido

25 El recubrimiento de sellado se aplicó a aproximadamente 12,09 kg de los comprimidos de 1000 mg de HCl de metformina recubiertos con membrana preparados en la etapa A descrita anteriormente. El recubrimiento de sellado se preparó dispersando aproximadamente 0,91 kg de Opadry Transparente (YS-1-7006) en aproximadamente 1,133 kg de agua purificada durante 30 minutos. La dispersión se pulverizó sobre aproximadamente 12,09 kg de los núcleos de comprimidos de 1000 mg de HCl de metformina utilizando un paila O'Hara Labcoat III de 24" con la punta de la boquilla fijada a 4 \pm 2" de la parte superior del lecho estático, 3 pistolas de pulverización y las siguientes condiciones:

Velocidad de pulverización	20 \pm 10 ml/pistola/min
Temperatura de salida	40 $^{\circ}$ C \pm 5 $^{\circ}$ C
Presión del aire de atomización	0,07-0,28 MPa
Velocidad del bombo	4-9 rpm
Flujo del aire de alimentación	8,50 \pm 2,86 m ³ /min
Presión del aire patrón	0,07-0,28 MPa

35 El recubrimiento de pioglitazona se aplicó a los comprimidos recubiertos de membrana de 1000 mg de HCl de metformina con recubrimiento de sellado. El recubrimiento de pioglitazona se prepara dispersando lentamente

aproximadamente 0,104 kg de hidroxipropilcelulosa, NF (HPC-SLL) en aproximadamente 8,499 kg de agua purificada. El HPC-SSL y el agua se mezclaron durante aproximadamente 20 minutos, después se añadieron 0,347 kg de monohidrato de lactosa, NF (modificado por secado por pulverización) a la mezcla de HPC-SSL/agua y se mezclaron durante aproximadamente 2 minutos. Después de que la lactosa se mezcló, se añadieron 5 aproximadamente 0,005 kg de polietilenglicol 8000 NF y 0,010 kg de dióxido de titanio, USP al agua, HPC-SSL y la mezcla de lactosa y se mezclaron durante aproximadamente 5 minutos. Después de unos 5 minutos de mezclado se dispersaron aproximadamente 0,383 kg de clorhidrato de pioglitazona en la solución de recubrimiento. Esta solución de recubrimiento contenía aproximadamente el 15 % de material en exceso para compensar la pérdida de material durante el proceso de recubrimiento. La suspensión de pioglitazona se agitó hasta que la suspensión se consumió 10 durante el proceso de recubrimiento. La suspensión de HCl de pioglitazona se aplicó a los núcleos de comprimidos recubiertos de membrana de 1000 mg de HCl de metformina con recubrimiento de sellado usando una paila O'Hara Labcoat III de 24" con la punta de la boquilla fijada a 4 ± 2 " por encima de la parte superior del lecho estático, 3 pistolas de pulverización con las siguientes condiciones:

Velocidad de pulverización	20 ± 10 ml/pistola/min
Temperatura de salida	40 °C ± 5 °C
Presión del aire de atomización	0,07-0,28 MPa
Velocidad del bombo	4-9 rpm
Presión del aire patrón	0,07-0,28 MPa
Flujo del aire de alimentación	8,50 ± 2,86 m ³ /min

15 Una vez que los comprimidos de pioglitazona se secaron, el aire de salida se apagó y la velocidad del bombo se ajustó a aproximadamente 3-4 rpm y se espolvorearon 0,004 kg de polvo de cera de candelilla que se habían pasado a través de un tamiz de malla 60 sobre los comprimidos. Después de que los comprimidos habían rodado en la cera durante unos 5 minutos el aire de salida se encendió y los comprimidos se hicieron rodar durante 10 minutos 20 adicionales.

El comprimido pulido terminado liberó más del 95 % de la pioglitazona cuando se ensayó en un aparato USP de tipo 1 a 100 rpm en una solución tampón de HCl-KCl 0,3 M de pH 2,0. Los comprimidos finales también mostraron una dureza mayor de 35 kp y una friabilidad del 0,00 %. El comprimido final se ensayó para determinar los compuestos relacionados con la pioglitazona mediante HPLC usando una columna YMC-ODS-AQ, 5 μ m, 120 Å, 4,6 × 250 μ m, una fase móvil de tampón de acetato de amonio 0,1 M:acetonitrilo:ácido acético glacial (25:25:1), un volumen de inyección de 40 μ l, un caudal de 0,7 ml/min, una temperatura de la columna de 25 °C y una longitud de onda para el detector de UV de 269 nm. Los resultados del ensayo se presentan en la Tabla 1 a continuación.

30 El comprimido pulido final se envasó en un frasco de HDPE de 100 cc que contenía un (1) un cartucho de desecante SORB-IT® de 3 g y se sometió a condiciones de estabilidad aceleradas de 40 °C y 75 % de humedad relativa durante quince días, 1 mes, 2 meses, 3 meses y 6 meses. Después del almacenamiento, el comprimido pulido final se ensayó y se descubrió que contenía los siguientes compuestos relacionados con la pioglitazona cuando se ensayó mediante HPLC usando una columna YMC-ODS-AQ, 5 μ m, 120 Å, 4,6 × 250 μ m, una fase móvil de tampón de acetato de amonio 0,1 M:acetonitrilo:ácido acético glacial (25:25:1), un volumen de inyección de 40 μ l, un caudal de 0,7 ml/min, una temperatura de la columna de 25 °C y una longitud de onda para el detector de UV de 269 nm.

TABLA 1

Nombre	inicial (%)	0,5 M (%)	1M (%)	2M (%)	3M (%)	6M (%)
RS-1	0,01	0,01	0,01	ND	ND	ND
RS-2	0,02	0,03	0,03	0,02	0,03	0,02
RS-3	0,03	0,04	0,03	0,03	0,04	0,04
RS-4	0,03	0,02	0,03	0,03	0,02	0,02
RS-5	0,04	0,04	0,04	0,04	0,03	0,04
"M" =	Meses					

Ejemplo 8

40 Se preparó un comprimido de liberación controlada que contenía 1000 mg de HCl de metformina y 30 mg de pioglitazona como se indica a continuación:

A. Primer núcleo de fármaco activo

45 Se preparó un comprimido de HCl de metformina recubierto con acetato de celulosa como se ha descrito en el Ejemplo 5.

B. Segundo fármaco activo

50 Se aplicó una cantidad de liberación inmediata de HCl de pioglitazona a los comprimidos de 1000 mg de HCl de metformina recubiertos con membrana preparados anteriormente en la etapa A. El comprimido final tenía la

siguiente composición:

Comprimido de HCl de metformina recubierto con membrana	1201,0 mg/comprimido
Recubrimiento de sellado	
Opadry Transparente (YS-1-7006)	9,00 mg/comprimido
Recubrimiento de pioglitazona	
HCl de pioglitazona	33,06 mg/comprimido
Hidroxipropilcelulosa, NF (HPC-SSL)	9,0 mg/comprimido
Monohidrato de lactosa, NF (modificado por secado por pulverización)	30,0 mg/comprimido
Polietilenglicol 8000, NF	0,450 mg/comprimido
Dióxido de titanio, USP	0,90 mg/comprimido
Recubrimiento de color	
Hidroxipropilcelulosa, NF (HPC-SSL)	5,5 mg/comprimido
Polietilenglicol 8000, NF	1,38 mg/comprimido
Dióxido de titanio, USP	0,60 mg/comprimido
Recubrimiento de pulido	
Polvo de Cera de Candelilla	0,40 mg/comprimido

5 La capa de sellado se aplicó a aproximadamente 13,02 kg del comprimido de HCl de metformina recubierto con membrana preparado en la etapa A descrita anteriormente. El recubrimiento de sellado se preparó dispersando aproximadamente 0,098 kg de Opadry Transparente (YS-1-7006) en aproximadamente 1,220 kg de agua purificada durante 30 minutos. La dispersión se pulverizó sobre aproximadamente 13,02 kg de los núcleos de los comprimidos de 1000 mg de metformina HCl usando un paila O'Hara Labcoat III de 24" con la punta de la boquilla fijada a 4 ± 2 " de la parte superior del lecho estático, 3 pistolas de pulverización y la siguientes condiciones:

10

Velocidad de pulverización	20 ± 10 ml/pistola/min
Temperatura de salida	405 °C ± 5 °C
Presión del aire de atomización	0,07-0,28 MPa
Velocidad del bombo	4-9 rpm
Flujo del aire de alimentación	8,50 ± 2,86 m ³ /min
Presión del aire patrón	0,07-0,28 MPa

15 El recubrimiento de pioglitazona después se aplicó a los comprimidos recubiertos de membrana de 1000 mg de HCl de metformina con recubrimiento de sellado. El recubrimiento de pioglitazona se preparó dispersando lentamente aproximadamente 0,108 kg de hidroxipropilcelulosa (HPC-SLL) en aproximadamente 8,753 kg de agua purificada. El HPC-SSL y el agua se mezclaron durante unos 20 minutos, después de lo cual se añadieron 0,358 kg de monohidrato de lactosa, NF (modificado por secado por pulverización) a la mezcla de HPC-SSL/agua y se mezclaron durante aproximadamente 2 minutos. Después de que la lactosa se mezclara, se añadieron aproximadamente 0,006 kg de polietilenglicol 8000 NF y 0,011 kg de dióxido de titanio, USP al agua, HPC-SSL y la mezcla de lactosa y se mezclaron durante aproximadamente 5 minutos. Después de unos 5 minutos de mezclado a se dispersaron aproximadamente 0,394 kg de clorhidrato de pioglitazona en la solución de recubrimiento. Esta solución de recubrimiento contenía aproximadamente el 10 % de material en exceso para compensar la pérdida de material durante el proceso de recubrimiento. La suspensión de pioglitazona se agitó hasta que la suspensión se consumió durante el proceso de recubrimiento. La suspensión de HCl pioglitazona se aplicó a los núcleos de los comprimidos recubiertos de membrana de 1000 mg de HCl de metformina con recubrimiento de sellado con un paila O'Hara Labcoat III de 24" con la punta de la boquilla fijada a 4 ± 2 " por encima de la parte superior del lecho estático, 3 pistolas de pulverización, con las siguientes condiciones:

25

Velocidad de pulverización	20 ± 10 ml/pistola/min
Temperatura de salida	40 °C ± 5 °C
Presión del aire de atomización	0,07-0,28 MPa
Velocidad del bombo	4-9 rpm
Presión del aire patrón	0,07-0,28 MPa
Flujo del aire de alimentación	8,50 ± 2,86 m ³ /min

30 Una vez que el recubrimiento de pioglitazona se aplicó a los comprimidos recubiertos de membrana de 1000 mg de HCl de metformina con recubrimiento de sellado, se aplicó un recubrimiento estético o de color al comprimido recubierto con pioglitazona. El recubrimiento de color se preparó mediante la dispersión de aproximadamente 0,060 kg de HPC-SSL, NF, 0,015 kg de polietilenglicol 8000, NF, y 0,007 dióxido de titanio, USP, en 0,810 kg de agua purificada y mezclando la dispersión durante aproximadamente 30 minutos. El recubrimiento de color se pulverizó después sobre los comprimidos recubiertos con HCl de pioglitazona con una paila O'Hara Labcoat III de 24" con la punta de la boquilla fijada a 4 ± 2 " de la parte superior del lecho estático, 3 pistolas de pulverización y las siguientes condiciones:

35

Velocidad de pulverización	20 ± 10 ml/pistola/min
----------------------------	------------------------

Temperatura de salida	40 °C ± 5 °C
Presión del aire de atomización	0,07-0,28 MPa
Velocidad del bombo	4-9 rpm
Flujo del aire de alimentación	8,50 ± 2,86 m ³ /min
Presión del aire patrón	0,07-0,28 MPa

La dispersión de recubrimiento de color se agitó continuamente hasta que la dispersión se consumió durante el proceso de recubrimiento.

- 5 Una vez que se consumió la suspensión de recubrimiento de color, los comprimidos se secaron en la paila durante aproximadamente 5 minutos con una velocidad del bombo de aproximadamente 2-8 rpm y una temperatura de salida de 40 ± 5 °C. Una vez que se secaron los comprimidos, el aire de salida se apagó y la velocidad del bombo se ajustó a aproximadamente 3-4 rpm y se espolvorearon 0,004 kg de polvo de cera de candelilla que se habían hecho pasar a través de un tamiz de malla 60 sobre los comprimidos. Después de que los comprimidos se hicieron rodar en la cera durante aproximadamente 5 minutos el aire de salida se encendió y los comprimidos se hicieron rodar 10 minutos adicionales.

15 El comprimido pulido terminado liberó más del 90 % de la pioglitazona cuando se ensayó en un aparato USP de tipo 1 a 100 rpm en una solución tampón de HCl-KCl 0,3 M de pH 2,0. El promedio de los 12 recipientes ensayados se liberó al 96 %. Los comprimidos finales también mostraron una dureza mayor de 35 kp y una friabilidad del 0,1 %. El comprimido final se ensayó para determinar los compuestos relacionados con la pioglitazona mediante HPLC usando una columna YMC-ODS-AQ, 5 µm, 120 Å, 4,6 × 250 mm, una fase móvil de tampón de acetato de amonio 0,1 M:acetonitrilo:ácido acético glacial (25:25:1), un volumen de inyección de 40 µl, un caudal de 0,7 ml/min, una temperatura de la columna de 25 °C y una longitud de onda para el detector de UV de 269 nm. Los resultados del ensayo se presentan en la Tabla 2 a continuación.

25 El comprimido pulido final se envasó en un frasco de HDPE de 100 cc que contenía un (1) un cartucho de desecante SORB-IT® de 3 g y se sometió a condiciones de estabilidad aceleradas de 40 °C y 75 % de humedad relativa durante quince días, 1 mes, 2 meses, 3 meses y 6 meses. Después del almacenamiento, el comprimido pulido final se ensayó y se descubrió que contenía los siguientes compuestos relacionados con la pioglitazona cuando se ensayó mediante HPLC usando una columna YMC-ODS-AQ, 5 µm, 120 Å, 4,6 × 250 mm, una fase móvil de tampón de acetato de amonio 0,1 M:acetonitrilo:ácido acético glacial (25:25:1), un volumen de inyección de 40 µl, un caudal de 0,7 ml/min, una temperatura de la columna de 25 °C y una longitud de onda para el detector de UV de 269 nm.

30

Nombre	Inicial (%)	0,5 M (%)	1M (%)	2M (%)	3M (%)	6M (%)
RS-1	0,01	0,01	0,01	ND	ND	ND
RS-2	0,02	0,03	0,03	0,02	0,03	0,03
RS-3	0,03	0,03	0,03	0,03	0,04	0,04
RS-4	0,02	0,02	0,03	0,02	0,02	0,01
RS-5	0,04	0,04	0,03	0,04	0,04	0,04

Ejemplo 9

35 Se preparó un comprimido de liberación controlada que contenía 1000 mg de HCl de metformina y 15 mg de pioglitazona se prepara como se indica a continuación:

1. Primer fármaco activo

40 Se preparó un comprimido recubierto con membrana de 1000 mg como se ha descrito en el Ejemplo 5 anterior. El comprimido recubierto con membrana de 1000 mg tiene la siguiente composición:

NÚCLEO	
HCl de Metformina	1000 mg/comprimido
Povidona K-90, USP	78,0 mg/comprimido
Lauril sulfato de sodio, NF	51,69 mg/comprimido
Estearato de Magnesio, NF	5,65 mg/comprimido
RECUBRIMIENTO DE SELLADO	
Opadry Transparente (YS-1-7006)	47,05 mg/comprimido
RECUBRIMIENTO DE MEMBRANA	
Acetato de celulosa, 398-10, NF	15,77 mg/comprimido
Triacetina, USP	0,92 mg/comprimido
Polietilenglicol 400, NF	1,85 mg/comprimido
Peso total	1201,0 mg/comprimido

II. Segundo fármaco activo

Se aplicó una cantidad de liberación inmediata de HCl de pioglitazona a los comprimidos de 1000 mg de HCl de metformina recubiertos con membrana preparados en la etapa 1. El comprimido final tenía la siguiente composición:

5	Comprimidos de HCl de metformina recubiertos con membrana	1201,0 mg/comprimido
	Recubrimiento de sellado	
	Opadry Transparente (YS-1-7006)	21,0 mg/comprimido
	Recubrimiento de pioglitazona	
	HCl de pioglitazona	16,53 mg/comprimido
	Cloruro de sodio	2,5 mg/comprimido
	Opadry Transparente (YS-1-7006)	1850 mg/comprimido
	Recubrimiento de color	
	Opadry II Blanco (Y-22-7719)	21.54 mg/comprimido
	Recubrimiento de pulido	
	Polvo de Cera de Candelilla	0,40 mg/comprimido

10 El recubrimiento de sellado se aplicó al comprimido de 1000 mg de HCl de metformina recubierto con membrana. El recubrimiento de sellado se preparó dispersando 0,249 kg de Opadry Transparente en 4,981 kg de alcohol USP y mezclando la dispersión durante 15 minutos. La dispersión se pulverizó sobre aproximadamente 14,24 kg de los núcleos de los comprimidos de 1000 mg de HCl de metformina usando un paila O'Hara Labcoat III de 24" con la punta de la boquilla fijada a 4 ± 2 " de la parte superior del lecho estático, 3 pistolas de pulverización y las siguientes condiciones:

Velocidad de pulverización	25 ± 10 ml/pistola/min
Temperatura de salida	25 °C ± 5 °C
Presión del aire de atomización	0,07-0,28 MPa
Velocidad del bombo	4-9 rpm
Flujo del aire de alimentación	8,50 ± 4,25 m ³ /min
Presión del aire patrón	0,07-0,28 MPa

15 La dispersión de recubrimiento de sellado se agitó continuamente hasta que se consumió durante el proceso de recubrimiento.

20 El recubrimiento de pioglitazona se aplicó a los comprimidos recubiertos de membrana de 1000 mg de HCl de metformina con recubrimiento de sellado. El recubrimiento de pioglitazona se preparó mezclando 3,793 kg de alcohol USP y 1,07 kg de agua purificada y dispersando lentamente 0,024 kg de Opadry Transparente en la mezcla de disolventes. Una vez que el Opadry Transparente se dispersó, se homogeneizó durante aproximadamente 10 minutos. Una vez que se homogeneizó la dispersión de Opadry Transparente, se añadieron 0,032 kg de cloruro de sodio a la dispersión y se homogeneizaron durante aproximadamente 2 minutos. Después de que el cloruro de sodio se homogeneizó, se dispersaron 0,212 kg de HCl de pioglitazona lentamente en la mezcla de disolvente y después

25 se homogeneizaron durante aproximadamente 10 minutos. Una vez que el HCl de pioglitazona se homogeneizó, el homogeneizador se retiró del recipiente de mezcla y se reemplazó por un mezclador de aire y se mezcló durante otros 15 minutos. La suspensión de pioglitazona se agitó hasta que la suspensión se consumió durante el proceso de recubrimiento. Esta solución de recubrimiento contenía aproximadamente el 8 % del material en exceso para compensar la pérdida de material durante el proceso de recubrimiento. La suspensión de HCl de pioglitazona se

30 aplicó a los núcleos de comprimidos recubiertos de membrana de 1000 mg de HCl de metformina con recubrimiento de sellado usando una paila O'Hara Labcoat III de 24" con la punta de la boquilla fijada a 4 ± 2 " por encima de la parte superior del lecho estático, 3 pistolas de pulverización y las siguientes condiciones:

Velocidad de pulverización	25 ± 10 ml/pistola/min
Temperatura de salida	25 °C ± 5 °C
Presión del aire de atomización	0,07-0,28 MPa
Velocidad del bombo	4-9 rpm
Presión del aire patrón	0,07-0,28 MPa
Flujo del aire de alimentación	8,50 ± 4,25 m ³ /min

35 Una vez que el recubrimiento de pioglitazona se aplicó a los comprimidos recubiertos de membrana de 1000 mg de HCl de metformina con recubrimiento de sellado, se aplicó un recubrimiento estético o de color de Opadry II blanco al comprimido recubierto con pioglitazona. El recubrimiento estético se preparó dispersando 0,255 kg de Opadry II Blanco (Y-22-7719) en 5,109 kg de alcohol USP y mezclando la dispersión durante aproximadamente 1 hora. La dispersión de Opadry II Blanco se pulverizó sobre comprimidos recubiertos con HCl de pioglitazona con una paila

40 O'Hara Labcoat III de 24" con la punta de la boquilla fijada a 4 ± 2 " de la parte superior del lecho estático, 3 pistolas de pulverización y las siguientes condiciones:

Velocidad de pulverización	25 ± 10 ml/pistola/min
----------------------------	------------------------

Temperatura de salida	25 °C ± 5 °C
Presión del aire de atomización	0,07-0,28 MPa
Velocidad del bombo	4-9 rpm
Flujo del aire de alimentación	8,50 ± 4,25 m ³ /min
Presión del aire patrón	0,07-0,28 MPa

La dispersión de recubrimiento de color se agitó continuamente hasta que la dispersión se consumió durante el proceso de recubrimiento.

- 5 Una vez que se consumió la suspensión de recubrimiento estético, los comprimidos se secaron en la paila durante aproximadamente 5 minutos con una velocidad del bombo de aproximadamente 2-8 rpm y una temperatura de salida de 25 ± 5 °C. Una vez que se secaron los comprimidos, el aire de salida se apagó y la velocidad del bombo se ajustó a aproximadamente 3-4 rpm y se espolvorearon 0,004 kg de polvo de cera de candelilla que se habían hecho pasar a través de un tamiz de malla 60 sobre los comprimidos. Después de que los comprimidos habían rodado en la cera durante aproximadamente 5 minutos el aire de salida se encendió y los comprimidos se hicieron rodar 10 minutos adicionales.

15 El comprimido pulido terminado liberó un promedio del 90 % de la pioglitazona cuando se ensayó en un aparato USP de tipo 1 a 100 rpm en una solución tampón de HCl-KCl 0,3 M de pH 2,0. Los comprimidos finales también mostraron una dureza mayor de 35 kp y una friabilidad del 0,00 %. El comprimido final se ensayó para determinar los compuestos relacionados con la pioglitazona mediante HPLC usando una columna YMC-ODS-AQ, 5°µm, 120 Å, 4,6 × 250°mm, una fase móvil de tampón de acetato de amonio 0,1 M:acetonitrilo:ácido acético glacial (25:25:1), un volumen de inyección de 40 µl, un caudal de 0,7 ml/min, una temperatura de la columna de 25 °C y una longitud de onda para el detector de UV de 269 nm. Los resultados del ensayo se presentan en la Tabla 3 a continuación.

20 El comprimido pulido final se envasó en un frasco de HDPE de 100 cc que contenía un (1) un cartucho de desecante SORB-IT® de 2 g y se sometió a condiciones de estabilidad aceleradas de 40 °C y 75 % de humedad relativa durante un mes. Después del almacenamiento, el comprimido pulido final se ensayó y se descubrió que contenía los siguientes compuestos relacionados con la pioglitazona cuando se ensayó mediante HPLC usando una columna YMC-ODS-AQ, 5°µm, 120 Å, 4,6 × 250°mm, una fase móvil de tampón de acetato de amonio 0,1 M:acetonitrilo:ácido acético glacial (25:25:1), un volumen de inyección de 40 µl, un caudal de 0,7 ml/min, una temperatura de la columna de 25 °C y una longitud de onda para el detector de UV de 269 nm.

TABLA 3

Nombre	Tiempo de retención relativo	Cantidad inicial (%)	Cantidad al mes (%)
RS-1	0,7	ND	ND
Pioglitazona	1,0		
RS-2	1,5	0,02	0,02
RS-3	3,4	0,03	0,05
RS-4	1,2	0,03	0,02
RS-5	2,8	0,05	0,04

Ejemplo 10

Se preparó un comprimido de liberación controlada que contenía 1000 mg de HCl de metformina y 15 mg pioglitazona como se indica a continuación:

A. Primer núcleo de fármaco activo

Se preparó un comprimido de HCl de metformina recubierto con acetato de celulosa como se ha descrito en el Ejemplo 5.

B. Segundo fármaco activo

Se aplicó una cantidad de liberación inmediata de HCl de pioglitazona a los comprimidos de 1000 mg de HCl de metformina recubiertos con membrana preparados anteriormente en la etapa A. El comprimido final tenía la siguiente composición:

Comprimido de HCl de metformina recubierto con membrana	1201,0 mg/comprimido
Recubrimiento de sellado	
Opadry Transparente (YS-1-7006)	9,00 mg/comprimido
Recubrimiento de pioglitazona	
HCl de pioglitazona	16,53 mg/comprimido
Hidroxiopropilcelulosa, NF (HPC-SSL)	4,5 mg/comprimido
Monohidrato de lactosa, NF	15,0 mg/comprimido
(modificado por secado por pulverización)	

ES 2 573 321 T3

Polietilenglicol 8000, NF	0,225 mg/comprimido
Dióxido de titanio, USP	0,450 mg/comprimido
Recubrimiento de color	
Hidroxipropilcelulosa, NF (HPC-SSL)	5,5 mg/comprimido
Polietilenglicol 8000, NF	1,375 mg/comprimido
Dióxido de titanio, USP	0,60 mg/comprimido
Recubrimiento de pulido	
Polvo de Cera de Candelilla	0,40 mg/comprimido

5 El recubrimiento de sellado se aplicó a aproximadamente 14,36 kg de los comprimidos de 1000 mg de HCl de metformina recubiertos con membrana preparados en la etapa A descrita anteriormente. El recubrimiento de sellado se preparó dispersando aproximadamente 0,108 kg de Opadry Transparente (YS-1-7006) en aproximadamente 1,345 kg de agua purificada durante 30 minutos. La dispersión se pulverizó sobre aproximadamente 14,36 kg de los núcleos de comprimidos de 1000 mg de HCl de metformina usando un paila O'Hara Labcoat III de 24" con la punta de la boquilla fijada a $4 \pm 2''$ de la parte superior del lecho estático, 3 pistolas de pulverización y las siguientes condiciones:

Velocidad de pulverización	20 \pm 10 ml/pistola/min
Temperatura de salida	40 °C \pm 5 °C
Presión del aire de atomización	0,07-0,28 MPa
Velocidad del bombo	4-9 rpm
Flujo del aire de alimentación	8,50 \pm 2,83 m ³ /min
Presión del aire patrón	0,07-0,28 MPa

10 El recubrimiento de pioglitazona se aplicó a los comprimidos recubiertos con membrana de 1000 mg de HCl de metformina con recubrimiento de sellado. El recubrimiento de pioglitazona se preparó dispersando lentamente aproximadamente 0,059 kg de hidroxipropilcelulosa (HPC-SLL) en aproximadamente 6,034 kg de agua purificada. El HPC-SSL y el agua se mezclaron durante aproximadamente 20 minutos, después se añadieron 0,197 kg de monohidrato de lactosa, NF (spray modificado seco) a la mezcla de HPC-SSL/agua y se mezclaron durante aproximadamente 2 minutos. Después de que la lactosa se mezclara, se añadieron aproximadamente 0,003 kg de polietilenglicol 8000 NF y 0,006 kg de dióxido de titanio, USP al agua, HPC-SSL, NF y la mezcla de lactosa y se mezclaron durante aproximadamente 5 minutos. Después de aproximadamente 5 minutos de mezclado se dispersaron aproximadamente 0,217 kg de clorhidrato de pioglitazona en la solución de recubrimiento. Esta solución de recubrimiento contenía aproximadamente el 10 % de material en exceso para compensar la pérdida de material durante el proceso de recubrimiento. La suspensión de pioglitazona se agitó hasta que la suspensión se consumió durante el proceso de recubrimiento. La suspensión de HCl de pioglitazona se aplicó a los núcleos de comprimidos recubiertos con membrana de 1000 mg de HCl de metformina con recubrimiento de sellado con un paila O'Hara Labcoat III de 24" con la punta de la boquilla fijada a $4 \pm 2''$ por encima de la parte superior del lecho estático

15

20

25 pistolas, 3 de pulverización, con las siguientes condiciones:

Velocidad de pulverización	20 \pm 10 ml/pistola/min
Temperatura de salida	40 °C \pm 5 °C
Presión del aire de atomización	0,07-0,28 MPa
Velocidad del bombo	4-9 rpm
Presión del aire patrón	0,07-0,28 MPa
Flujo del aire de alimentación	8,50 \pm 2,83 m ³ /min

30 Una vez que el recubrimiento de pioglitazona se aplicó a los comprimidos recubiertos con membrana de 1000 mg de HCl de metformina con recubrimiento de sellado, se aplicó un recubrimiento de color o estético al comprimido recubierto con pioglitazona. El recubrimiento de color se preparó dispersando aproximadamente 0,066 kg de HPC-SSL, 0,016 kg de polietilenglicol 8000, NF y 0,007 dióxido de titanio, USP en 0,894 kg de agua purificada y mezclando la dispersión durante aproximadamente 30 minutos. El recubrimiento de color se pulverizó sobre los comprimidos recubiertos con HCl de pioglitazona con un paila O'Hara Labcoat III de 24" con la punta de la boquilla fijada a $4 \pm 2''$ de la parte superior del lecho estático, 3 pistolas de pulverización y las siguientes condiciones:

Velocidad de pulverización	20 \pm 10 ml/pistola/min
Temperatura de salida	40 °C \pm 5 °C
Presión del aire de atomización	0,07-0,28 MPa
Velocidad del bombo	4-9 rpm
Flujo del aire de alimentación	8,50 \pm 2,83 m ³ /min
Presión del aire patrón	0,07-0,28 MPa

La dispersión de recubrimiento de color se agitó continuamente hasta que la dispersión se consumió durante el proceso de recubrimiento.

40

Una vez que se consumió la suspensión de recubrimiento de color, los comprimidos se secaron en la paila durante aproximadamente 5 minutos con una velocidad del bombo de aproximadamente 2-8 rpm y una temperatura de salida de 40 ± 5 °C. Una vez que se secaron los comprimidos, el aire de salida se apagó y la velocidad del bombo se ajustó a aproximadamente 3-4 rpm y se espolvorearon 0,005 kg de polvo de cera de candelilla que se habían hecho pasar a través de un tamiz de malla 60 sobre los comprimidos. Después de que los comprimidos se hicieron rodar en la cera durante aproximadamente 5 minutos el aire de salida se encendió y los comprimidos se hicieron rodar 10 minutos adicionales.

El comprimido pulido terminado liberó más del 95 % de la pioglitazona cuando se ensayó en un aparato USP de tipo 1 a 100 rpm en una solución tampón de HCl-KCl 0,3 M de pH 2,0. Los comprimidos finales también mostraron una dureza mayor de 35 kp y una friabilidad del 0,00 %. El comprimido final se ensayó para determinar los compuestos relacionados con la pioglitazona mediante HPLC usando una columna YMC-ODS-AQ, 5 μ m, 120 Å, 4,6 x 250 μ m, una fase móvil de tampón de acetato de amonio 0,1 M:acetonitrilo:ácido acético glacial (25:25:1), un volumen de inyección de 40 μ l, un caudal de 0,7 ml/min, una temperatura de la columna de 25 °C y una longitud de onda para el detector de UV de 269 nm. Los resultados del ensayo se presentan en la Tabla 4 a continuación.

El comprimido pulido final se envasó en un frasco de HDPE de 100 cc que contenía un (1) un cartucho de desecante SORB-IT® de 3 g y se sometió a condiciones de estabilidad aceleradas de 40 °C y 75 % de humedad relativa durante quince días, un mes, 2 meses y 3 meses. Después del almacenamiento, el comprimido pulido final se ensayó y se descubrió que contenía los siguientes compuestos relacionados con la pioglitazona cuando se ensayó mediante HPLC usando una columna YMC-ODS-AQ, 5 μ m, 120 Å, 4,6 x 250 μ m, una fase móvil de tampón de acetato de amonio 0,1 M:acetonitrilo:ácido acético glacial (25:25:1), un volumen de inyección de 40 μ l, un caudal de 0,7 ml/min, una temperatura de la columna de 25 °C y una longitud de onda para el detector de UV de 269 nm.

25

TABLA 4

Nombre inicial	0,5 M	1 M	2 M	3 M
	(%)	(%),	(%)	(%)
RS-1	ND	0,01	ND	ND
RS-2	0,02	0,03	0,03	0,03
RS-3	0,03	0,04	0,04	0,04
RS-4	0,03	0,02	0,02	0,02
RS-5	0,03	0,04	0,05	0,04

Ejemplo 11

Se preparó un comprimido de liberación controlada que contenía 500 mg de HCl de metformina y 15 mg de pioglitazona como se indica a continuación:

30

I. Gránulos de metformina (composición en %)

HCl de Metformin	92,76 %
Povidona K-90, USP	7,24 %

Se rompieron los conglomerados de aproximadamente 139,14 kg de HCl de metformina haciéndola pasar a través de un Comil equipado con una malla de número 813 y sin espaciador a 840-850 rpm y recogiéndola en un recipiente limpio, revestido de polietileno. Se disolvieron aproximadamente 10,86 kg de povidona, K-30 en aproximadamente 206,34 kg de agua purificada. El HCl de metformina sin conglomerados se añadió después a un granulador de lecho fluido con pulverización superior (marca Glatt GPCG-60) y se granuló pulverizando la solución aglutinante de povidona y el agua en las siguientes condiciones: temperatura del producto de aproximadamente 38 a 43 °C, temperatura del aire de entrada de 60-955 °C; presión del aire de atomización de 0,25-0,3 MPa y Velocidad de pulverización de 500 g/min (491-515 g/min) durante los primeros 15 minutos, 700 g/min (680-710 g/min) durante 15-30 minutos, 900 g/min (860-910 g/min) durante 30-45 minutos, 1100 g/min (1090-1170 g/min) durante 45-60 minutos y aproximadamente 1200 g/min (1170-1220 g/min) para el resto del tiempo de pulverización. Después de que la solución aglutinante se hubiera pulverizado, se secaron los gránulos en el lecho fluido hasta que la pérdida por desecación (PPD) fue de menos del 2 %.

Una vez que se secaron los gránulos, se hicieron pasar a través de un Comil equipado con un tamiz de acero inoxidable de número 1143 y un separador N.º 075 a una velocidad de 1086-1088 rpm. El proceso anterior se repitió una segunda vez para producir un total de aproximadamente 300 kg de gránulos de metformina.

45

II. Mezcla de metformina (composición en %)

Gránulos de HCl de Metformin	94,95 %
Laurilsulfato de sodio, NF	4,55 %
Estearato de magnesio, NF	0,50 %

Los aproximadamente 300 kg de gránulos de metformina preparados anteriormente en la etapa 1 se añadieron a un mezclador cónico inclinado de 1,42 m³ junto con aproximadamente 14,38 kg de laurilsulfato de sodio, NF y se

50

mezclaron durante aproximadamente 20 minutos. Después, se pasaron aproximadamente 1,58 kg de estearato de magnesio, NF a través de un tamiz de acero inoxidable de malla 40 y se añadieron al mezclador cónico inclinado y se mezclaron durante cinco minutos adicionales.

- 5 La mezcla se comprimió en núcleos no recubiertos de metformina usando una prensa rotatoria equipada con herramientas que dan forma de taza al compuesto de 15/32", fuerza de precompresión de 14 kp y fuerza de compresión principal de 34 kp. Los comprimidos resultantes tienen un peso de entre 523-613 g con un peso objetivo de 568 g, una dureza entre 14-26 kp (objetivo 20 kp) y una friabilidad menor o igual al 0,8 %.

III. Comprimidos de metformina con recubrimiento de sellado (composición en %)	
Comprimidos de HCl de Metformina no recubiertos	96,02 %
Opadry Transparente (YS-1-7006)	3,98 %

- 10 Se aplicó un recubrimiento de sellado a aproximadamente 57,61 kg de los comprimidos no recubiertos preparados en etapa II anteriormente mediante la aplicación de una solución de aproximadamente 2,388 kg de Opadry Transparente (YS-1 a 7006) y 21,50 kg de agua purificada sobre los comprimidos utilizando una paila. La paila era una O'Hara Labcoat III de 36 pulgadas con tres (3) pistolas de pulverización a una distancia de 8-11 pulgadas del lecho. Las condiciones de recubrimiento fueron:

Temperatura de salida:	40-47 °C
Presión de atomización	0,34 ± 0,07 MPa
Volumen de aire	28,32 ± 5,66 m ³ /min
Velocidad de pulverización	380 ± 60 g/min (60 ± 20 ml/pistola/min)
velocidad del bombo	4-8 rpm.

IV Membrana	(composición en %)
Comprimidos de metformina con recubrimiento de sellado	95,521 %
Acetato de celulosa (398-10) ²	3,807 %
Triacetina	0,145 %
PEG 400	0,289 %
² contenido de acetilo del 39,3-40,3 %	

(a) Proceso de recubrimiento con membrana

- 20 Se añaden aproximadamente 51,06 kg de acetona a un tanque de acero inoxidable, seguido de aproximadamente 2,281 kg de acetato de celulosa y se mezclaron durante aproximadamente 20 minutos hasta que la solución se vuelva transparente. Una vez que la solución está transparente se añaden aproximadamente 0,269 kg de polietilenglicol 400 a la solución y se mezclan durante aproximadamente 5 minutos seguido de la adición de aproximadamente 0,135 kg de triacetina. La solución se mezcla durante otros 5 minutos.

- 30 Se cargan aproximadamente 59,07 kg de los comprimidos de HCl de metformina con recubrimiento de sellado en un equipo de recubrimiento de lecho fluido de marca GPCG-60 (Glatt) con inserción Wurster (tamaño de 18" por 45° mm de altura) con una boquilla de tamaño de 1,5° mm. Los comprimidos de HCl de metformina con recubrimiento de sellado se fluidifican y la temperatura del producto se ajusta a aproximadamente 21 ± 35 °C. la solución de acetato de celulosa se pulveriza sobre los comprimidos de HCl de metformina con recubrimiento de sellado fluidificados con una presión de atomización de aproximadamente 0,2-0,3 MPa, volumen de aire de 39,64 ± 8,50 m³/min y una velocidad de pulverización de 400 ± 100 g/min hasta que se obtiene un aumento de peso del 3-5 % (objetivo del 3,8 %). Una vez que se ha aplicado la cantidad deseada de recubrimiento de membrana, los comprimidos recubiertos con membrana se secan en el lecho fluido a 21 ± 35 °C y 33,98 ± 2,83 m³/min durante aproximadamente 10 minutos, seguido de 40 °C y 33,98 ± 2,83 m³/min durante aproximadamente 5 minutos.

- 40 Los comprimidos recubiertos con membrana resultantes se perforan con láser para crear un orificio en el centro aproximado de cada lado del comprimido recubierto con membrana (es decir, 2 orificios) con un diámetro medio de 0,5° mm por orificio. El micrómetro superior es 5,4 ± 2° mm, el micrómetro inferior es 6,75 ± 2° mm, la anchura del pulso del láser es 170 ± 70 y el retardo del pulso es de 290 ± 150.

B. Segundo fármaco activo

- 45 Una cantidad de liberación inmediata de HCl de pioglitazona se aplica los comprimidos de 500 mg de HCl de metformina recubiertos con membrana preparados en la etapa A. El comprimido final tenía la siguiente composición:

Comprimido de HCl de metformina recubierto con membrana	618,9 mg/comprimido
Recubrimiento de sellado	
Opadry Transparente (YS-1-7006)	11,5 mg/comprimido
Recubrimiento de pioglitazona	
HCl de pioglitazona	16,53 mg/comprimido

ES 2 573 321 T3

Cloruro de sodio	2,5 mg/comprimido
Opadry Transparente (YS-1-7006)	1,850 mg/comprimido
Recubrimiento de color	
Opadry II Blanco (Y-22-7719)	10,77 mg/comprimido
Recubrimiento de pulido	
Polvo de cera de candelilla	0,20 mg/comprimido

5 La capa de sellado se aplicó a los comprimidos de 500 mg de HCl de metformina recubiertos con membrana. El recubrimiento de sellado se preparó dispersando 0,243 kg de Opadry Transparente en 3,473 kg de alcohol USP y mezclando la dispersión durante 15 minutos. La dispersión se pulverizó sobre aproximadamente 13,08 kg de los núcleos de comprimidos de 1000 mg de HCl de metformina usando un paila O'Hara Labcoat III de 24" con la punta de la boquilla fijada a 4 ± 2 " de la parte superior del lecho estático, 3 pistolas de pulverización y las siguientes condiciones:

Velocidad de pulverización	25 \pm 10 ml/pistola/min
Temperatura de salida	25 °C \pm 5 °C
Presión del aire de atomización	0,07-0,28 MPa
Velocidad del bombo	4-9 rpm
Flujo del aire de alimentación	5,66 \pm 2,83 m ³ /min
Presión del aire patrón	0,07-0,28 MPa

10 La dispersión de recubrimiento de sellado se agitó continuamente hasta que se consumió durante el proceso de recubrimiento.

Después se aplicó el recubrimiento de pioglitazona a los comprimidos recubiertos con membrana de 500 mg de HCl de metformina con recubrimiento de sellado.

15 El recubrimiento de pioglitazona se preparó mezclando 5,656 kg de alcohol USP y 1,595 kg de agua purificada y dispersando lentamente 0,045 kg de Opadry Transparente en la mezcla de disolventes. Una vez que el Opadry Transparente se dispersó, se homogeneizó durante aproximadamente 10 minutos. Una vez que se homogeneizó la dispersión de Opadry Transparente, se añadieron 0,061 kg de cloruro de sodio a la dispersión y se homogeneizaron durante aproximadamente 2 minutos. Después de que el cloruro de sodio se homogeneizara, se dispersaron 0,402 kg de HCl de pioglitazona lentamente en la mezcla de disolvente y después se homogeneizaron durante aproximadamente 10 minutos. Una vez que el HCl de pioglitazona se homogeneizó, el homogeneizador se retiró del recipiente de mezcla y se reemplazó por un mezclador de aire y se mezcló durante otros 15 minutos. La suspensión de pioglitazona se agitó hasta que la suspensión se consumió durante el proceso de recubrimiento. Esta solución de recubrimiento contenía aproximadamente el 15 % de material en exceso para compensar la pérdida de material durante el proceso de recubrimiento. La suspensión de HCl de pioglitazona se aplicó a los núcleos de los comprimidos recubiertos con membrana de 500 mg de HCl de metformina con recubrimiento de sellado utilizando una paila O'Hara Labcoat III de 24" con la punta de la boquilla fijada a 4 ± 2 " sobre la parte superior del lecho estático con 3 pistolas de pulverización y las siguientes condiciones:

Velocidad de pulverización	25 \pm 10 ml/pistola/min
Temperatura de salida	25 °C \pm 5 °C
Presión del aire de atomización	0,07-0,28 MPa
Velocidad del bombo	4-9 rpm
Presión del aire patrón	0,07-0,28 MPa
Flujo del aire de alimentación	5,66 \pm 2,83 m ³ /min

35 Una vez que el recubrimiento pioglitazona se aplicó a los comprimidos recubiertos con membrana de 500 mg de HCl de metformina con recubrimiento de sellado, se aplicó un recubrimiento de color o estético de Opadry II blanco al comprimido recubierto con pioglitazona. El recubrimiento estético se preparó dispersando 0,228 kg de Opadry II Blanco (Y-22-7719) en 3,253 kg de alcohol USP y mezclando la dispersión durante aproximadamente 1 hora. La dispersión de Opadry II Blanco se pulverizó sobre los comprimidos recubiertos con HCl de pioglitazona con una paila O'Hara Labcoat III de 24" con la punta de la boquilla fijada a 4 ± 2 " de la parte superior del lecho estático, 3 pistolas de pulverización y las siguientes condiciones:

Velocidad de pulverización	25 \pm 10 ml/pistola/min
Temperatura de salida	25 °C \pm 5 °C
Presión del aire de atomización	0,07-0,28 MPa
Velocidad del bombo	4-9 rpm
Flujo del aire de alimentación	5,66 \pm 2,83 m ³ /min
Presión del aire patrón	0,07-0,28 MPa

40 La dispersión de recubrimiento de color se agitó continuamente hasta que la dispersión se consumió durante el proceso de recubrimiento.

Una vez que se consumió la suspensión de recubrimiento estético, los comprimidos se secaron en la paila durante aproximadamente 5 minutos con una velocidad del bombo de aproximadamente 2-8 rpm y una temperatura de salida de 25 ± 5 °C. Una vez que se secaron los comprimidos, el aire de salida se apagó y la velocidad del bombo se ajustó a aproximadamente 3-4 rpm y se espolvorearon 0,004 kg de polvo de cera de candelilla que se habían hecho pasar a través de un tamiz de malla 60 sobre los comprimidos. Después de que los comprimidos se hicieron rodar en la cera durante aproximadamente 5 minutos el aire de salida se encendió y los comprimidos se hicieron rodar 10 minutos adicionales.

El comprimido pulido terminado liberó más del 95 % de la pioglitazona cuando se ensayó en un aparato USP de tipo 1 a 100 rpm en una solución tampón de HCl-KCl 0,3 M de pH 2,0. Los comprimidos finales también mostraron una dureza mayor de 35 kp y una friabilidad del 0,00 %. El comprimido final se ensayó para determinar los compuestos relacionados con la pioglitazona mediante HPLC usando una columna YMC-ODS-AQ, 5 μ m, 120 Å, 4,6 \times 250 $^{\circ}$ mm, una fase móvil de tampón de acetato de amonio 0,1 M:acetonitrilo:ácido acético glacial (25:25:1), un volumen de inyección de 40 μ l, un caudal de 0,7 ml/min, una temperatura de la columna de 25 °C y una longitud de onda para el detector de UV de 269 nm. Los resultados del ensayo se presentan en la Tabla 5 a continuación.

El comprimido pulido final se envasó en un frasco de HDPE de 100 cc que contenía un (1) un cartucho de desecante SORB-IT® de 1 g y se sometió a condiciones de estabilidad aceleradas de 40 °C y 75 % de humedad relativa durante un mes. Después del almacenamiento, el comprimido pulido final se ensayó y se descubrió que contenía los siguientes compuestos relacionados con la pioglitazona cuando se ensayó mediante HPLC usando una columna YMC-ODS-AQ, 5 μ m, 120 Å, 4,6 \times 250 $^{\circ}$ mm, una fase móvil de tampón de acetato de amonio 0,1 M:acetonitrilo:ácido acético glacial (25:25:1), un volumen de inyección de 40 μ l, un caudal de 0,7 ml/min, una temperatura de la columna de 25 °C y una longitud de onda para el detector de UV de 269 nm.

25

Nombre	TABLA 5	
	inicial (%)	1 M (%)
RS- 1	ND	ND
RS-2	0,03	0,03
RS-3	0,04	0,05
RS-4	0,03	0,02
RS-5	0,04	0,04

Ejemplo 12

Se preparó un comprimido de liberación controlada que contenía 500 mg de HCl de metformina y 15 mg de pioglitazona como se indica a continuación:

A. Primer núcleo de fármaco activo

El núcleo de HCl de metformina recubierto con acetato de celulosa de 500 mg se preparó como se ha descrito en el Ejemplo 11.

B. Segundo fármaco activo

Se aplicó una cantidad de liberación inmediata de HCl de pioglitazona a los comprimidos de 500 mg de HCl de metformina recubiertos con membrana preparados anteriormente en la etapa A. El comprimido final tenía la siguiente composición:

Comprimido de HCl de metformina recubierto con membrana	618,9 mg/comprimido
Recubrimiento de sellado	
Opadry Transparente (YS-1-7006)	4,50 mg/comprimido
Recubrimiento de pioglitazona	
HCl de pioglitazona	16,53 mg/comprimido
Hidroxipropilcelulosa, NF (HPC-SSL)	6,0 mg/comprimido
Monohidrato de lactosa, NF (modificado por secado por pulverización)	50,0 mg/comprimido
Polietilenglicol 8000, NF	0,300 mg/comprimido
Dióxido de titanio, USP	0,600 mg/comprimido
Recubrimiento de color	
Hidroxipropilcelulosa, NF (HPC-SSL)	2,75 mg/comprimido
Polietilenglicol 8000, NF	0,688 mg/comprimido
Dióxido de titanio, USP	0,300 mg/comprimido
Recubrimiento de pulido	
Polvo de Cera de Candelilla	0,20 mg/comprimido

El recubrimiento de sellado se aplicó a aproximadamente 12,36 kg del comprimido de 500 mg de HCl de metformina recubierto con membrana preparado en la etapa A descrita anteriormente. El recubrimiento de sellado se preparó dispersando aproximadamente 0,090 kg de Opadry Transparente (YS-1-7006) en aproximadamente 1,124 kg de agua purificada durante 30 minutos. La dispersión se pulverizó sobre aproximadamente 12,36 kg de los núcleos de comprimidos de 500 mg de HCl de metformina usando una paila O'Hara Labcoat III de 24" con la punta de la boquilla fijada a 4 ± 2 " de la parte superior del lecho estático, 3 pistolas de pulverización y las siguientes condiciones:

Velocidad de pulverización	20 ± 10 ml/pistola/min
Temperatura de salida	405 °C ± 5 °C
Presión del aire de atomización	0,07-0,28 MPa
Velocidad del bombo	4-9 rpm
Flujo del aire de alimentación	8,50 ± 2,83 m ³ /min
Presión del aire patrón	0,07-0,28 MPa

El recubrimiento de pioglitazona se aplicó después a los comprimidos recubiertos con membrana de 500 mg de HCl de metformina con recubrimiento de sellado.

El recubrimiento de pioglitazona se preparó dispersando lentamente aproximadamente 0,134 kg de hidroxipropilcelulosa (HPC-SSL) en aproximadamente 13,692 kg de agua purificada. El HPC-SSL y el agua se mezclaron durante aproximadamente 20 minutos, después se añadieron 1,119 kg de monohidrato de lactosa, NF (modificado por secado por pulverización) a la mezcla de HPC-SSL/agua y se mezclaron durante aproximadamente 2 minutos. Después de que la lactosa se mezclara, se añadieron aproximadamente 0,007 kg de polietilenglicol 8000 NF y 0,013 kg de dióxido de titanio, USP al agua, HPC-SSL y la mezcla de lactosa y se mezclaron durante aproximadamente 5 minutos. Después de aproximadamente 5 minutos de mezclado se dispersaron aproximadamente 0,370 kg de clorhidrato de pioglitazona en la solución de recubrimiento. Esta solución de recubrimiento contenía aproximadamente el 12 % de material en exceso para compensar la pérdida de material durante el proceso de recubrimiento. La suspensión de pioglitazona se agitó hasta que la suspensión se consumió durante el proceso de recubrimiento. La suspensión de HCl de pioglitazona se aplicó a los núcleos de los comprimidos recubiertos con membrana de 500 mg de HCl de metformina con recubrimiento de sellado usando una paila O'Hara Labcoat III de 24" con la punta de la boquilla fijada a 4 ± 2 " por encima de la parte superior del lecho estático pistolas, 3 de pulverización, con las siguientes condiciones:

Velocidad de pulverización	20 ± 10 ml/pistola/min
Temperatura de salida	40 °C ± 5 °C
Presión del aire de atomización	0,07-0,28 MPa
Velocidad del bombo	4-9 rpm
Presión del aire patrón	0,07-0,28 MPa
Flujo del aire de alimentación	5,66 ± 2,83 m ³ /min

Una vez que el recubrimiento de pioglitazona se aplicó a los comprimidos recubiertos con membrana de 500 mg de HCl de metformina con recubrimiento de sellado, se aplicó un recubrimiento de color o estético al comprimido recubierto con pioglitazona. El recubrimiento de color se preparó mezclando aproximadamente 0,055 kg de HPC-SSL, NF 0,014 kg de polietilenglicol 8000, NF y 0,006 kg de dióxido de titanio, USP en 0,747 kg de agua purificada y mezclando la dispersión durante aproximadamente 30 minutos. El recubrimiento de color se pulverizó sobre los comprimidos recubiertos con HCl de pioglitazona usando una paila O'Hara Labcoat III de 24" con la punta de la boquilla fijada a 4 ± 2 " desde la parte superior del lecho estático, 3 pistolas de pulverización y las siguientes condiciones:

Velocidad de pulverización	20 ± 10 ml/pistola/min
Temperatura de salida	405 °C ± 5 °C
Presión del aire de atomización	0,07-0,28 MPa
Velocidad del bombo	4-9 rpm
Flujo del aire de alimentación	8,50 ± 2,83 m ³ /min
Presión del aire patrón	0,07-0,28 MPa

La dispersión de recubrimiento de color se agitó continuamente hasta que la dispersión se consumió durante el proceso de recubrimiento.

Una vez que se consumió la suspensión de recubrimiento de color, los comprimidos se secaron en la paila durante aproximadamente 5 minutos con una velocidad del bombo de aproximadamente 2-8 rpm y una temperatura de salida de 40 ± 5 °C. Una vez que se secaron los comprimidos, el aire de salida se apagó y la velocidad del bombo se ajustó a aproximadamente 3-4 rpm y se espolvorearon 0,004 kg de polvo de cera de candelilla que se habían hecho pasar a través de un tamiz de malla 60 sobre los comprimidos. Después de que los comprimidos se hicieron rodar en la cera durante aproximadamente 5 minutos el aire de salida se encendió y los comprimidos se hicieron rodar 10 minutos adicionales.

El comprimido pulido terminado liberó más del 95 % de la pioglitazona cuando se ensayó en un aparato USP de tipo 1 a 100 rpm en una solución tampón de HCl-KCl 0,3 M de pH 2,0. Los comprimidos finales también mostraron una dureza mayor de 35 kp y una friabilidad del 0,01 %. El comprimido final se ensayó para determinar los compuestos relacionados con la pioglitazona mediante HPLC usando una columna YMC-ODS-AQ, 5 μ m, 120 Å, 4,6 \times 250 $^{\circ}$ mm, una fase móvil de tampón de acetato de amonio 0,1 M:acetonitrilo:ácido acético glacial (25:25:1), un volumen de inyección de 40 μ l, un caudal de 0,7 ml/min, una temperatura de la columna de 25 $^{\circ}$ C y una longitud de onda para el detector de UV de 269 nm. Los resultados del ensayo se presentan en la Tabla 6 a continuación.

- 5
- 10 El comprimido pulido final se envasó en un frasco de HDPE de 100 cc que contenía un (1) un cartucho de desecante SORB-IT $^{\circ}$ de 3 g y se sometió a condiciones de estabilidad aceleradas de 40 $^{\circ}$ C y 75 % de humedad relativa durante 1 mes y 2 meses. Después del almacenamiento, el comprimido pulido final se ensayó y se descubrió que contenía los siguientes compuestos relacionados con la pioglitazona cuando se ensayó mediante HPLC usando una columna YMC-ODS-AQ, 5 μ m, 120 Å, 4,6 \times 250 $^{\circ}$ mm, una fase móvil de tampón de acetato de amonio 0,1 M:acetonitrilo:ácido acético glacial (25:25:1), un volumen de inyección de 40 μ l, un caudal de 0,7 ml/min, una temperatura de la columna de 25 $^{\circ}$ C y una longitud de onda para el detector de UV de 269 nm..
- 15

TABLA 6

Nombre	Inicial (%)	1M (%)	2M (%)
RS-1	ND	ND	ND
RS-2	0,02	0,02	0,02
RS-3	0,03	0,03	0,04
RS-4	0,03	0,02	0,02
RS-5	0,04	0,03	0,04

REIVINDICACIONES

1. Una forma de dosificación farmacéutica que tiene un primer y un segundo fármaco activo, comprendiendo dicha forma de dosificación:

- 5 (a) un núcleo de liberación controlada de un fármaco antihiper glucemiante y al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable; y
 (b) un componente que contiene un derivado de tiazolidindiona de liberación inmediata que comprende un derivado de tiazolidindiona y un aglutinante hidrosoluble de baja viscosidad que tiene una viscosidad de entre 2
 10 y 6 mPa·s cuando se ensaya como una solución acuosa al 2 % a 20 °C, y dicho aglutinante hidrosoluble de baja viscosidad es la hidroxipropilcelulosa;

donde dicho núcleo de liberación controlada es un comprimido osmótico y dicho derivado de tiazolidindiona se aplica en forma de una capa al núcleo de liberación controlada; y

- 15 donde no menos del 90 % de la tiazolidindiona se libera de la forma de dosificación en el plazo de 30 minutos cuando se ensaya de acuerdo con la Farmacopea de los Estados Unidos (USP) 26, con el Aparato 1 a 100 rpm, 37 °C y 900 ml de tampón KCl-HCl 0,3 M, pH 2,0.

- 20 2. La forma de dosificación farmacéutica como se define en la reivindicación 1, donde no menos del 95 % de la tiazolidindiona se libera de la forma de dosificación en el plazo de 30 minutos cuando se ensaya de acuerdo con la Farmacopea de los Estados Unidos (USP) 26, con el Aparato 1 a 100 rpm, 37 °C y 900 ml de tampón KCl-HCl 0,3 M, pH 2,0.

- 25 3. La forma de dosificación farmacéutica como se define en la reivindicación 1, donde no menos del 100 % de la tiazolidindiona se libera de la forma de dosificación en el plazo de 30 minutos cuando se ensaya de acuerdo con la Farmacopea de los Estados Unidos (USP) 26, con el Aparato 1 a 100 rpm, 37 °C y 900 ml de tampón KCl-HCl 0,3 M, pH 2,0.

- 30 4. La forma de dosificación farmacéutica como se define en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, donde los compuestos o impurezas totales relacionados con la tiazolidindiona en la forma de dosificación final no son más del 0,6 % como se determina mediante cromatografía líquida de alto rendimiento.

- 35 5. La forma de dosificación farmacéutica como se define en la reivindicación 4, donde los compuestos totales relacionados con la tiazolidindiona no son más del 0,5 %.

6. La forma de dosificación farmacéutica como se define en la reivindicación 4, donde cada compuesto o impureza individual relacionado con la tiazolidindiona en la forma de dosificación final no es más del 0,25 %.

- 40 7. La forma de dosificación farmacéutica como se define en la reivindicación 6, donde cada compuesto o impureza individual relacionado con la tiazolidindiona en la forma de dosificación final no es más del 0,20 %.

8. La forma de dosificación farmacéutica como se define en la reivindicación 7, donde cada compuesto o impureza individual relacionado con la tiazolidindiona en la forma de dosificación final no es más del 0,10 %.

- 45 9. La forma de dosificación de la reivindicación 1, donde el comprimido osmótico comprende:

(a) un núcleo que comprende:

- 50 (i) el 50-98 % de dicho fármaco antihiper glucemiante;
 (ii) el 0,1-40 % de un agente aglutinante;
 (iii) el 0-20 % de un potenciador de la absorción; y
 (iv) el 0-5 % de un lubricante;

(b) opcionalmente una capa de sellado que rodea el núcleo; y

- 55 (c) una membrana de liberación sostenida que comprende:

- (i) el 50-99 % de un polímero;
 (ii) el 0-40 % de un potenciador de flujo y
 (iii) el 0-25 % de un plastificante,

60 teniendo dicha membrana al menos un paso formado en el misma para liberar el fármaco antihiper glucemiante.

10. La forma de dosificación de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, donde dicho fármaco antihiper glucemiante es una biguanida.

- 65 11. La forma de dosificación de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, donde dicho derivado de tiazolidindiona

es troglitazona, rosiglitazona, pioglitazona, ciglitazona o sales, isómeros o derivados farmacéuticamente aceptables de las mismas.

- 5 12. La forma de dosificación de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, donde dicho núcleo está sustancialmente libre de cualquier gelificante o polímero de expansión.
13. La forma de dosificación de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, donde dicha liberación controlada de dicho fármaco antihiper glucemiante proporciona un $T_{m\acute{a}x}$ de 6-12 horas.
- 10 14. La forma de dosificación de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, donde dicha liberación del derivado de tiazolidindiona proporciona una $T_{m\acute{a}x}$ de 1-4 horas.
- 15 15. La forma de dosificación de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14, donde dicho fármaco antihiper glucemiante es clorhidrato de metformina y dicho derivado de tiazolidindiona es clorhidrato de pioglitazona.
16. La forma de dosificación de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 15, donde dicho núcleo de liberación controlada es un comprimido núcleo que tiene solamente un núcleo osmótico homogéneo.