



OFICINA ESPAÑOLA DE PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



①Número de publicación: 2 576 258

(51) Int. CI.:

A61K 9/20 (2006.01) A61K 9/24 (2006.01) A61K 31/4439 (2006.01) A61K 31/64 (2006.01)

(12)

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- (96) Fecha de presentación y número de la solicitud europea: 21.12.2006 E 06843549 (4) (97) Fecha y número de publicación de la concesión europea: 27.04.2016 EP 1962811
- (54) Título: Preparación sólida que contiene un sensibilizador de insulina
- (30) Prioridad:

22.12.2005 JP 2005370375

(45) Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente: 06.07.2016

(73) Titular/es:

TAKEDA PHARMACEUTICAL COMPANY LIMITED (100.0%)

1-1, Doshomachi 4-chome, Chuo-ku 541-0045 Osaka-shi, Osaka, JP

(72) Inventor/es:

KIYOSHIMA, KENICHIRO; NAKAMURA, KENJI; KAWANO, TETSUYA y MISAKI, MASAFUMI

(74) Agente/Representante:

DE ELZABURU MÁRQUEZ, Alberto

Observaciones:

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

DESCRIPCIÓN

Preparación sólida que contiene un sensibilizador de insulina

Campo técnico

15

20

25

45

La presente invención se refiere a una preparación sólida que comprende un sensibilizador a la insulina y un ingrediente activo diferente de un sensibilizador a la insulina, que resulta útil como agente para el tratamiento de la diabetes o similar.

Antecedentes técnicos

Se han notificado las siguientes preparaciones, que contienen un sensibilizador a la insulina tal como tiazolidinedionas y un ingrediente activo diferente de un sensibilizador a la insulina:

- 10 1) una preparación sólida que comprende un sensibilizador a la insulina, un secretagogo de insulina y un tensioactivo (véase el documento WO 2005/041962);
 - una composición farmacéutica de dosis unitaria para tratar la diabetes mellitus no-insulino dependiente, que comprende una combinación de glimepirida y una tiazolidinediona sensibilizadora a la insulina, que libera simultáneamente ambos medicamentos a velocidades similares a las que se obtienen con la administración por separado de formas de dosificación de liberación inmediata de glimepirida y una tiazolidinediona (véase el documento US 2004/0147564);
 - 3) una composición farmacéutica que comprende un sensibilizador a la insulina, otro agente antidiabético y un vehículo farmacéuticamente aceptable, en la que la composición está diseñada para proporcionar una liberación modificada de al menos uno de los sensibilizadores a la insulina y del otro agente antidiabético (véase el documento WO 00/28989);
 - 4) una preparación sólida que comprende partículas que contienen un sensibilizador a la insulina y partículas que contienen un inhibidor de HMG-CoA reductasa (véase el documento WO 2004/108161);
 - 5) una preparación sólida que comprende (1) una capa que contiene un sensibilizador a la insulina, y (2) una capa que contiene (a) un ingrediente activo diferente de un sensibilizador a la insulina, (b) celulosa cristalina con un diámetro medio de partícula de 5 a 25 μm, (c) celulosa cristalina con un diámetro medio de partícula de 30 a 100 μm, y (d) polivinilpirrolidona K-90 (véase el documento WO 2005/099760);
 - 6) una composición farmacéutica que comprende un agente potenciador de la sensibilidad a la insulina combinado con uno o múltiples antidiabéticos cuyos mecanismos funcionales difieren del que posee el agente potenciador de la sensibilidad a la insulina (véase el documento EP 749751 A);
- 30 7) una composición farmacéutica que comprende un sensibilizador a la insulina, un secretagogo de insulina y un vehículo farmacéuticamente aceptable (véase el documento WO 98/57649);
 - una composición farmacéutica que comprende un sensibilizador a la insulina, una cantidad sub-máxima de un secretagogo de insulina y un vehículo farmacéuticamente aceptable (véase el documento WO 99/03476);
- 9) una composición que comprende un agente antidiabético de sulfonilurea y un agente antidiabético de glitazona, en cantidades que muestran un efecto sinérgico (véase el documento WO 98/36755);
 - un procedimiento para producir una preparación recubierta, que comprende producir un recubrimiento con una dispersión de hidrocloruro de pioglitazona en un disolvente orgánico que contiene una base de recubrimiento soluble en un disolvente orgánico (véase el documento WO 2004/006921);
- 40 11) un procedimiento para producir una preparación recubierta, que comprende producir un recubrimiento con una dispersión de hidrocloruro de pioglitazona en un disolvente orgánico que contiene una base de recubrimiento soluble con baja viscosidad (véase el documento WO 2004/067001); y
 - una preparación sólida con una dureza de 100 a 400 N, y una fase en la que están uniformemente dispersos un sensibilizador a la insulina y un ingrediente activo diferente de un sensibilizador a la insulina (véase el documento WO 2004/030700).

Compendio de la invención

En una preparación sólida que contiene un sensibilizador a la insulina y un ingrediente activo diferente de un sensibilizador a la insulina, es preferible que estos ingredientes efectivos exhiban un comportamiento de disolución similar a dos tipos de preparaciones sólidas que contienen de manera independiente estos ingredientes efectivos.

Los presentes inventores han estudiado las propiedades de disolución de los dos ingredientes de una preparación sólida que contiene un sensibilizador a la insulina y un ingrediente activo diferente de un sensibilizador a la insulina, y, en primer lugar, han observado el problema de que la disolución de un sensibilizador a la insulina a partir de la preparación sólida está influida por una parte que contiene el ingrediente activo diferente del sensibilizador a la insulina, que es lenta en comparación con la disolución de un sensibilizador a la insulina a partir de "una preparación sólida que contiene solamente un sensibilizador a la insulina como ingrediente activo."

Con el fin de resolver el citado problema, los presentes inventores lo han estudiado exhaustivamente y, como consecuencia, han encontrado que en una preparación sólida que comprende "(1) una parte que contiene partículas recubiertas en donde las partículas que contienen un sensibilizador a la insulina están recubiertas con lactosa o un alcohol de azúcar" y "(2) una parte que contiene un ingrediente activo diferente de un sensibilizador a la insulina", el comportamiento de disolución del sensibilizador a la insulina es similar al comportamiento de disolución del sensibilizador a la insulina a partir de "una preparación sólida que contiene solamente un sensibilizador a la insulina como ingrediente activo."

Es decir, la presente invención ofrece:

5

10

35

40

- 15 1) una preparación sólida que comprende las siguientes parte (1) y parte (2):
 - una parte que contiene partículas recubiertas, en la que las partículas que contienen pioglitazona o una sal de la misma están recubiertas con lactosa; y
 - 2) una parte que contiene glimepirida
 - 2) la preparación sólida según el punto 1) anterior, que es un comprimido,
- 20 3) la preparación sólida según el punto 2) anterior, que es un comprimido multicapa,
 - 4) la preparación sólida según el punto 1) anterior, en donde la parte 2) es una parte que contiene glimepirida y un tensioactivo,
 - 5) la preparación sólida según el punto 4) anterior, en donde el tensioactivo es Polisorbato 80,
- 6) la preparación sólida según el punto 1) anterior, en donde la cantidad de lactosa que recubre la partícula que contiene pioglitazona o una sal de la misma es de 5 a 50 partes en peso, con respecto a 100 partes en peso de la partícula,
 - 7) la preparación sólida según el punto 1) anterior, que es un comprimido multicapa obtenido por medio de la compresión de la parte (1) y la parte (2) en forma de laminado,
- 8) la preparación sólida según el punto 7) anterior, en donde la presión de compresión para la parte (1) o la parte (2) comprimida inicialmente es 60% o menor que la presión de compresión para la parte (2) o la parte (1) comprimida a continuación,
 - 9) la preparación sólida según el punto 1) anterior, en donde las "partículas recubiertas en donde las partículas que contienen pioglitazona o una sal de la misma están recubiertas con lactosa" son un material granulado que se obtiene por granulación de pioglitazona o una sal de la misma, un excipiente y un disgregante con una dispersión de un aglutinante y lactosa en un disolvente.
 - 10) la preparación sólida según el punto 1) anterior, en donde las "partículas recubiertas en donde las partículas que contienen pioglitazona o una sal de la misma están recubiertas con lactosa" son un material granulado que se obtiene por la granulación secuencial de pioglitazona o una sal de la misma, un excipiente y un disgregante con una dispersión de un aglutinante en un disolvente, y una dispersión de un aglutinante y lactosa en un disolvente.

La preparación sólida de la presente invención es útil como agente de tratamiento de la diabetes o similar, y muestra un comportamiento de disolución (preferiblemente, comportamiento de disolución en el organismo vivo) similar a dos tipos de preparaciones sólidas que contienen, de manera independiente, un sensibilizador a la insulina y un ingrediente activo diferente de un sensibilizador a la insulina.

De manera particular, la preparación sólida de la presente invención muestra un comportamiento de disolución (preferiblemente, comportamiento de disolución en el organismo vivo) de pioglitazona o una sal de la misma similar al comportamiento de disolución de pioglitazona o una sal de la misma de una "preparación sólida que contiene solamente pioglitazona o una sal de la misma como ingrediente activo". Específicamente, la preparación sólida de la presente invención tiene una propiedad de disolución de pioglitazona o una sal de la misma excelente, en donde la disolución de pioglitazona o una sal de la misma a partir de la preparación sólida de la presente invención es tan rápida como la disolución de pioglitazona o una sal de la misma a partir de "una preparación sólida que contiene solamente pioglitazona o una sal de la misma como ingrediente activo", tal como se describe más adelante en los Ejemplos Experimentales. Más específicamente, la preparación sólida de la presente invención tiene una velocidad

de disolución excelente de pioglitazona o una sal de la misma (preferiblemente, hidrocloruro de pioglitazona) que es 80% o mayor 15 min después de iniciar un ensayo de disolución de pioglitazona o una sal de la misma (preferiblemente, hidrocloruro de pioglitazona) a partir de la preparación sólida de la presente invención, que se analiza por un método de paleta (75 rpm), utilizando 900 mL de una solución tampón 0,3 M de ácido clorhídrico/cloruro de potasio (37°C, pH 2,0), tal como se describe más adelante en los Ejemplos Experimentales.

La preparación sólida de la presente invención tiene también una excelente estabilidad de conservación y, por lo tanto, no se observa deterioro en el tiempo de la calidad (por ejemplo, variación en el tiempo del color y comportamiento de disolución) de la preparación sólida.

La preparación sólida de la presente invención posee también una excelente productividad, por ejemplo, se fabrica sin adherirse a un punzón y troquel y, por lo tanto, la preparación sólida de la presente invención es adecuada para la fabricación a escala industrial.

La preparación sólida de la presente invención muestra igualmente la excelente propiedad de una escasa variación del comportamiento de disolución de pioglitazona o una sal de la misma y/o glimepirida entre cada una de las preparaciones (por ejemplo, entre comprimidos múltiples).

15 Forma de llevar a cabo la invención

5

35

40

45

En este documento, pioglitazona puede estar en forma de una sal y los ejemplos de esta sal incluyen una sal farmacológicamente aceptable tales como sales con bases inorgánicas, sales con bases orgánicas, sales con ácidos inorgánicos, sales con ácidos orgánicos, sales con aminoácidos básicos o ácidos, y similares.

Ejemplos preferibles de sales con bases inorgánicas incluyen sales con metales alcalinos tales como sodio, potasio, etc.: metales alcalino-térreos tales como calcio, magnesio, etc.; aluminio; amonio; y similares.

Ejemplos preferibles de sales con bases orgánicas incluyen sales con trimetilamina, trietilamina, piridina, picolina, etanolamina, dietanolamina, trietanolamina, diciclohexilamina, N,N-dibenciletilendiamina, etc.

Ejemplos preferibles de sales con ácidos inorgánicos incluyen sales con ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido nítrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, etc.

Ejemplos preferibles de sales con ácidos orgánicos incluyen sales con ácido fórmico, ácido acético, ácido trifluoroacético, ácido fumárico, ácido oxálico, ácido tartárico, ácido maleico, ácido cítrico, ácido succínico, ácido málico, ácido metanosulfónico, ácido bencenosulfónico, ácido p-toluenosulfónico, etc.

Ejemplos preferibles de sales con aminoácidos básicos incluyen sales con arginina, lisina, ornitina, etc., y ejemplos preferibles de sales con aminoácidos ácidos incluyen sales con ácido aspártico, ácido glutámico, etc.

30 Adicionalmente, la sal de pioglitazona puede ser cualquiera de los anhídridos e hidratos.

La sal de pioglitazona es, preferiblemente, hidrocloruro de pioglitazona.

En la presente invención, pioglitazona o una sal de la misma se pueden usar en combinación con dos o más tipos de la misma en una proporción apropiada.

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

De manera particular, cuando la sal de pioglitazona es hidrocloruro de pioglitazona, el contenido de hidrocloruro de pioglitazona en la preparación sólida de la presente invención es, preferiblemente, de 0,01 a 70 partes en peso y, más preferiblemente, de 2 a 60 partes en peso, con respecto a 100 partes en peso de la preparación sólida de la presente invención.

El contenido de glimepirida en la preparación sólida de la presente invención es, por ejemplo, de 0,01 a 100 partes en peso, preferiblemente 0.03 a 90 partes en peso, con respecto a 100 partes en peso de la preparación sólida.

En particular, el contenido de glimepirida en la preparación sólida de la presente invención es, preferiblemente, de 0,01 a 70 partes en peso y, más preferiblemente, de 0,1 a 60 partes en peso, con respecto a 100 partes en peso de la preparación sólida de la presente invención.

La combinación más preferida en la preparación sólida de la presente invención es una combinación de hidrocloruro de pioglitazona y glimepirida.

El contenido de lactosa en la preparación sólida de la presente invención es, por ejemplo, de 5 a 90 partes en peso, preferiblemente, 10 a 85 partes en peso, con respecto a 100 partes en peso de la preparación sólida.

50 La preparación sólida de la presente invención comprende las siguientes parte (1) y parte (2):

- (1) una parte que contiene partículas recubiertas, en donde las partículas que contienen pioglitazona o una sal de la misma están recubiertas con lactosa; y
- (2) una parte que contiene glimepirida.

- El término "parte" de la parte (1) y la parte (2) mencionadas anteriormente significa una composición que puede existir como una entidad independiente. Esto quiere decir que, aun cuando la parte (1) y la parte (2) son componentes de la preparación sólida de la presente invención, son dos composiciones que pueden existir como una entidad independiente la una de la otra.
 - La preparación sólida de la presente invención (incluidas las "partículas", las "partículas recubiertas" y las "partes" que son componentes de la preparación sólida de la presente invención) pueden contener aditivos usados convencionalmente en el campo de la tecnología farmacéutica. Tales aditivos incluyen excipientes, disgregantes, aglutinantes, lubricantes, agentes de coloración, agentes de ajuste de pH, tensioactivos, estabilizadores, correctores, edulcorantes, saborizantes, agentes de fluidificación, y similares. Las cantidades de aditivos que se utilizan se determinan de acuerdo con las cantidades usadas convencionalmente en el campo de la tecnología farmacéutica. Es posible utilizar una mezcla de dos o más de estos aditivos en una proporción adecuada.
- 15 Ejemplos de excipientes incluyen almidones tales como almidón de maíz, almidón de patata, almidón de trigo, almidón de arroz, almidón parcialmente pregelatinizado (α), almidón pregelatinizado (α) y almidón poroso; sacáridos o alcoholes de azúcar tales como lactosa, fructosa, glucosa, manitol y sorbitol; fosfato de calcio anhidro, celulosa cristalina, carbonato de calcio precipitado, silicato de calcio, y similares.
- Ejemplos de disgregantes incluyen carboximetilcelulosa, carboximetilcelulosa cálcica, carboximetilcelulosa sódica, croscarmelosa sódica, crospovidona, hidroxipropilcelulosa sustituida inferior, hidroxipropil almidón y similares. La cantidad de disgregante utilizado es, preferiblemente, 0,5 a 25 partes en peso, más preferiblemente, 1 a 15 partes en peso, con respecto a 100 partes en peso de la preparación sólida.
- Ejemplos de aglutinantes incluyen hidroxipropilcelulosa, hidroxipropil metilcelulosa, povidona (polivinilpirrolidona), goma arábiga en polvo y similares. La cantidad de aglutinante usado es, preferiblemente, 0,1 a 50 partes en peso, más preferiblemente, 0,5 a 40 partes en peso, con respecto a 100 partes en peso de la preparación sólida. Un aglutinante preferido es hidroxipropilcelulosa.
 - Ejemplos apropiados de lubricantes incluyen estearato de magnesio, estearato de calcio, talco, ésteres de ácidos grasos y sacarosa, estearil fumarato sódico y similares.
- Ejemplos de agentes de coloración incluyen tintes alimentarios tales como Amarillo alimentario nº 5 (amarillo 30 ocaso/"sunset", igual al Amarillo alimentario nº 6 en EE.UU.), Rojo alimentario nº 2 y Azul alimentario nº 2; pigmentos alimentarios *Lake*, óxido férrico rojo, óxido férrico amarillo, y similares.
 - Ejemplos de agentes para ajustar el pH incluyen citrato, fosfato, carbonato, tartrato, fumarato, acetato, sales de aminoácidos, y similares.
- Ejemplos de tensioactivos incluyen lauril sulfato sódico, Polisorbato 80, polioxietilen(160) polioxipropilen(30) glicol, aceite de ricino hidrogenado y polioxietilenado 60, y similares.
 - Ejemplos de estabilizadores incluyen ascorbato sódico, tocoferol, edetato tetrasódico, amida del ácido nicotínico, ciclodextrinas; sales de metales alcalino térreos (por ejemplo, carbonato de calcio, hidróxido de calcio, carbonato de magnesio, hidróxido de magnesio, silicato de magnesio, aluminato de magnesio), butilhidroxianisol, y similares.
 - Ejemplos de correctores incluyen ácido ascórbico, ácido cítrico (anhidro), ácido tartárico, ácido málico, y similares.
- 40 Ejemplos de edulcorantes incluyen aspartamo, acesulfamo K, taumatina, sacarina sódica, glicirricinato dipotásico, y similares.
 - Ejemplos de saborizantes incluyen mentol, aceite de menta piperita, aceite de limón, vainillina, y similares.
- Ejemplos de agentes fluidificantes incluyen ácido silícico anhidro ligero, dióxido de silicio hidratado, y similares. El ácido silícico anhidro ligero contiene dióxido de silicio hidratado (SiO₂·nH₂O) (en donde n significa un número entero) como componente principal, e incluye específicamente Sylysia 320 (nombre comercial; Fuji Silysia Chemical, Ltd.), AEROSIL 200 (nombre comercial, Nippon Aerosil Co., Ltd.), y similares.
 - La preparación sólida de la presente invención (incluidas las "partículas", "partículas recubiertas" y las "partes" que son componentes de la preparación sólida de la presente invención) se puede producir por un método usado de forma convencional en el campo de la tecnología farmacéutica.
- 50 Ejemplos de métodos de esta clase incluyen operaciones tales como mezcla, inclusión en cápsulas, compresiónmoldeo, recubrimiento y similares, y la combinación apropiada de tales operaciones.

En este documento, la mezcla se lleva a cabo empleando una mezcladora tal como una mezcladora en forma de "V" o un tambor mezclador.

La granulación puede llevarse a cabo por cualquier método seleccionado de un método de granulación húmeda, un método de granulación seca y un método de granulación en caliente. De manera específica, la granulación se efectúa usando un granulador de agitación de alta velocidad, un granulador secador de lecho fluidizado, un granulador de extrusión, un compactador de rodillo, o similares. Después de la granulación, se pueden llevar a cabo el secado, ajuste a un tamaño de partícula, y similares, si es necesario.

El procedimiento de compresión-moldeo se lleva a cabo usando, por ejemplo, una máquina comprimidora de punzón único o una máquina comprimidora rotativa, habitualmente a una presión de 1 a 35 kN/cm² (preferiblemente, 5 a 35 kN/cm²).

El recubrimiento se efectúa, por ejemplo, usando un dispositivo recubridor de película.

5

10

15

25

30

35

40

50

Las formas de dosificación de la preparación sólida de la presente invención incluyen preparaciones orales tales como comprimidos (incluidos comprimidos sublinguales y comprimidos de disgregación intrabucal), cápsulas (incluidas cápsulas blandas y microcápsulas), polvos, gránulos y trociscos; y preparaciones parenterales tales como preparaciones externas (por ejemplo, preparaciones transcutáneas y ungüentos), supositorios (por ejemplo, supositorios rectales y supositorios vaginales) y granulados. Estas preparaciones pueden ser preparaciones de liberación controlada tales como preparaciones de liberación inmediata o preparaciones de liberación sostenida (por ejemplo, microcápsulas de liberación sostenida). Preferiblemente, la preparación sólida de la presente invención es un comprimido (preferiblemente, un comprimido multicapa).

20 La preparación sólida de la presente invención puede tener forma redonda, forma ovalada, forma oblonga, o similar.

Como se usa en este documento, el término "partículas" significa partículas que tienen una forma y tamaño aproximadamente similares, que se obtienen por la granulación de la materia prima en forma de polvo, masa, solución o líquida fusionada por medio de un método de granulación húmeda, un método de granulación seca o un método de granulación por calor. Ejemplos de "partículas" incluyen polvos, gránulos finos y gránulos y, preferiblemente, tienen un tamaño de partícula establecido en la 14ª edición de la Farmacopea Japonesa.

Esto significa que en un ensayo de distribución de tamaño de partícula para las preparaciones, los polvos tienen preferiblemente una distribución de tamaño de partícula tal que "todos los polvos pasan a través de una criba N° 18 (850 µm) y no más de 5% del total de los polvos queda retenido en una criba N° 30 (500 µm)". Gránulos finos son, preferiblemente, aquellos polvos en los que "no más de 10% del total pasa a través de una criba N° 200 (75 µm)". Los gránulos tienen, preferiblemente, una distribución de tamaño de partícula tal que "todos los gránulos pasan a través de una criba N° 10 (1700 µm), no más de 5% del total de gránulos queda retenido en una criba N° 12 (1400 µm) y no más de 15% del total de gránulos pasa a través de una criba N° 42 (355 µm)".

Como se usa en este documento, el diámetro medio de partícula de las "partículas" es por lo general de 44 a 2000 µm, preferiblemente 75 a 1000 µm. En este documento, el diámetro medio de partícula se determina por medio de un sensor de análisis de tamaño de partícula por difracción láser (por ejemplo, un sistema de análisis de tamaño de partícula SYMPATEC HELOS-RODOS).

Como se usa en este documento, las "partículas" pueden variar de forma o tamaño durante el procedimiento de producción de la preparación sólida de la presente invención (por ejemplo, en una etapa de compresión-moldeo).

Las "partículas que contienen pioglitazona o una sal de la misma (abreviada en este documento como "la partícula de la presente invención" en algunos casos) contenidas en la preparación sólida de la presente invención se pueden fabricar granulando pioglitazona o una sal de la misma con aditivos si es necesario. Después de la granulación, pueden llevarse a cabo, en caso necesario, el secado, el ajuste de tamaño de partícula y procedimientos similares.

Los aditivos son, preferiblemente, excipientes (por ejemplo, lactosa), disgregantes (por ejemplo, croscarmelosa sódica), aglutinantes (por ejemplo, hidroxipropilcelulosa) y similares.

45 El contenido de pioglitazona o una sal de la misma en la partícula de la presente invención es, por ejemplo, 0,01 a 100 partes en peso, preferiblemente, 0,1 a 90 partes en peso por 100 partes en peso de la partícula de la presente invención.

De manera particular, cuando el sensibilizador a la insulina es hidrocloruro de pioglitazona, el contenido de hidrocloruro de pioglitazona en la partícula de la presente invención es, preferiblemente, de 0,1 a 100 partes en peso, más preferiblemente, 1 a 90 partes en peso por 100 partes en peso de la partícula de la presente invención.

La partícula de la presente invención es, preferiblemente, un material granulado que se obtiene por la granulación de pioglitazona o una sal de la misma (preferiblemente, hidrocloruro de pioglitazona), un excipiente (preferiblemente, lactosa) y un disgregante (preferiblemente, croscarmelosa sódica), con una dispersión de un aglutinante (preferiblemente, hidroxipropilcelulosa) en un disolvente (por ejemplo, agua, acetona, alcohol etílico, alcohol

propílico, o una mezcla de estos en una proporción apropiada; preferiblemente, agua). En el material granulado se puede omitir el disgregante.

La dispersión puede ser una solución o una suspensión. La dispersión, tal como se usa en este documento, incluye una solución y una suspensión.

- Las "partículas recubiertas, en donde las partículas que contienen pioglitazona o una sal de la misma, se recubren con lactosa" (abreviada en este documento como "la partícula recubierta de la presente invención" en algunos casos) contenidas en la preparación sólida de la presente invención se pueden producir recubriendo la partícula de la presente invención con lactosa, de acuerdo con un método usado convencionalmente en el campo de la tecnología farmacéutica.
- La partícula recubierta de la presente invención incluye partículas recubiertas en las que la partícula de la presente invención se encuentra completamente recubierta (es decir, 100% del área total de superficie de la partícula de la presente invención) con lactosa, y partículas recubiertas en las que la partícula de la presente invención está parcialmente recubierta (por ejemplo, 30% o más, preferiblemente 50% o más del área total de superficie de la partícula de la presente invención) con lactosa.
- La "partícula recubierta de la presente invención" incluye "un material granulado obtenido por la granulación de pioglitazona o una sal de la misma" y, en caso necesario, aditivos con una dispersión de lactosa y un aglutinante en un disolvente (por ejemplo, agua, acetona, alcohol etílico, alcohol propílico y una mezcla de los mismos en una proporción adecuada; preferiblemente, agua), pero no incluye "un material granulado obtenido por la granulación de pioglitazona o una sal de la misma" y lactosa y, en caso necesario, aditivos, con una dispersión de un aglutinante en un disolvente (por ejemplo, agua, acetona, alcohol etílico, alcohol propílico y una mezcla de los mismos en una proporción adecuada").

En la partícula recubierta de la presente invención, la cantidad de lactosa que recubre la partícula de la presente invención es, por ejemplo, de 5 a 70 partes en peso, preferiblemente, 5 a 50 partes en peso, con respecto a 100 partes en peso de la partícula de la presente invención.

- 25 La partícula recubierta de la presente invención es preferiblemente:
 - un material granulado, obtenido por la granulación de pioglitazona o una sal de la misma (preferiblemente, hidrocloruro de pioglitazona), un excipiente (preferiblemente, lactosa) y un disgregante (preferiblemente, croscarmelosa sódica), con una dispersión de lactosa y un aglutinante (preferiblemente, hidroxipropilcelulosa) en un disolvente (preferiblemente, agua);
- 2) un material granulado, obtenido por la granulación secuencial de pioglitazona o una sal de la misma (preferiblemente, hidrocloruro de pioglitazona), un excipiente (preferiblemente, lactosa) y un disgregante (preferiblemente, croscarmelosa sódica), con una dispersión de un aglutinante (preferiblemente, hidroxipropilcelulosa) en un disolvente (preferiblemente, agua), y una dispersión de un aglutinante (preferiblemente, hidroxipropilcelulosa) y lactosa en un disolvente (preferiblemente, agua);
- 35 3) una partícula recubierta, obtenida por la granulación de pioglitazona o una sal de la misma (preferiblemente, hidrocloruro de pioglitazona), un excipiente (preferiblemente, lactosa) y un disgregante (preferiblemente, croscarmelosa sódica), con una dispersión de un aglutinante (preferiblemente, hidroxipropilcelulosa) en un disolvente (preferiblemente, agua) y, a continuación, por el recubrimiento del material granulado resultante con lactosa: o similar.
- Cuando la "partícula recubierta de la presente invención" contenida en la preparación sólida de la presente invención es el material granulado del punto 2) anterior o la partícula recubierta del punto 3) anterior, la preparación sólida de la presente invención posee efectos excelentes sobre la estabilidad de disolución de pioglitazona o una sal de la misma, que es elevada, y la variación (reducción) de la disolución en el tiempo de pioglitazona o una sal de la misma, que es baja. En este documento, la "variación de la disolución en el tiempo" significa, por ejemplo, una variación de la disolución de la preparación sólida de la presente invención después del almacenamiento en un frasco de vidrio incoloro, sellado, a 40°C durante 1 mes.

En los materiales granulados del punto 1) anterior y el punto 2) anterior, así como en la partícula recubierta del punto 3) anterior, se puede omitir el uso de un disgregante.

Un ejemplo de la "parte que contiene partículas recubiertas, en las que las partículas que contienen pioglitazona o una sal de la misma están recubiertas con lactosa", que está contenida en la preparación sólida de la presente invención, es una composición que se obtiene por la mezcla de la partícula recubierta de la presente invención con aditivos, en caso necesario, y a continuación, la compresión-moldeo de la mezcla, si es necesario.

Los aditivos incluyen, preferiblemente, disgregantes (por ejemplo, croscarmelosa sódica), lubricantes (por ejemplo, estearato de magnesio) y similares.

El contenido de la partícula recubierta de la presente invención en la "parte que contiene la partícula recubierta de la presente invención" es, por ejemplo, 1 a 100 partes en peso, preferiblemente, 5 a 90 partes en peso, con respecto a 100 partes en peso de la parte.

- La "parte que contiene la partícula recubierta de la presente invención" es, preferiblemente, una composición que comprende la "partícula recubierta de la presente invención", un disgregante (preferiblemente, croscarmelosa sódica) y un lubricante (preferiblemente, estearato de magnesio).
 - Un ejemplo de la "parte que contiene glimepirida" que está contenida en la preparación sólida de la presente invención es una composición obtenida por la mezcla de glimepirida con aditivos, en caso necesario, y a continuación la compresión-moldeo de la mezcla, si es necesario.
- Los aditivos incluyen, preferiblemente, excipientes (por ejemplo, lactosa, celulosa cristalina), disgregantes (por ejemplo, croscarmelosa sódica), aglutinantes (por ejemplo, hidroxipropilcelulosa), lubricantes (por ejemplo, estearato de magnesio), tensioactivos (por ejemplo, Polisorbato 80), estabilizadores (por ejemplo, butilhidroxianisol), agentes correctores (por ejemplo, ácido cítrico anhidro), agentes de coloración (por ejemplo, óxido férrico rojo, óxido férrico amarillo), y similares.
- 15 El contenido de glimepirida en la "parte que contiene glimepirida" es, por ejemplo, de 0,01 a 100 partes en peso, preferiblemente. 0,1 a 90 partes en peso, con respecto a 100 partes en peso de dicha parte.
 - De manera particular, el contenido de glimepirida en la "parte que contiene glimepirida" es, preferiblemente, 0,01 a 70 partes en peso y, más preferiblemente, 0,1 a 60 partes en peso, con respecto a 100 partes en peso de esa parte.
- La "parte que contiene glimepirida" es, preferiblemente, una composición que comprende glimepirida y aditivos. Los aditivos incluyen, preferiblemente, excipientes (por ejemplo, lactosa, celulosa cristalina), disgregantes (por ejemplo, croscarmelosa sódica), aglutinantes (por ejemplo, hidroxipropilcelulosa), lubricantes (por ejemplo, estearato de magnesio), tensioactivos (por ejemplo, Polisorbato 80), estabilizadores (por ejemplo, butilhidroxianisol), agentes correctores (por ejemplo, ácido cítrico anhidro), agentes de coloración (por ejemplo, óxido férrico rojo, óxido férrico amarillo), y similares.
- Un ejemplo apropiado de la "parte que contiene glimepirida" está formado por "partículas que contienen glimepirida", es decir, una composición que comprende "un material granulado obtenido por la granulación de glimepirida y aditivos (por ejemplo, excipiente, disgregante, aglutinante, tensioactivo, estabilizador, agente corrector, agente de coloración)" y aditivos (preferiblemente, excipiente, disgregante, lubricante).
- Otro ejemplo adecuado de la "parte que contiene glimepirida" es "una parte que contiene glimepirida y un tensioactivo".
 - En este documento, el tensioactivo es, preferiblemente, Polisorbato 80. El contenido de tensioactivo (preferiblemente, Polisorbato 80) en la "parte que contiene un secretagogo de insulina y un tensioactivo" es, por ejemplo, de 0,05 a 20 partes en peso, preferiblemente, 0,2 a 5 partes en peso, con respecto a 100 partes en peso de la "parte que contiene glimepirida y un tensioactivo".
- La "parte que contiene glimepirida y un tensioactivo" puede contener adicionalmente un excipiente (por ejemplo, lactosa, celulosa cristalina), un disgregante (por ejemplo, croscarmelosa sódica), un aglutinante (por ejemplo, hidroxipropilcelulosa), un lubricante (por ejemplo, estearato de magnesio), un agente de coloración (por ejemplo, óxido férrico rojo, óxido férrico amarillo), y similares.
- La "parte que contiene glimepirida" es, de forma especialmente preferida, una composición que comprende "un material granulado, obtenido por la granulación de un excipiente (preferiblemente, lactosa o celulosa cristalina) con una dispersión de glimepirida, un tensioactivo (preferiblemente, Polisorbato 80), un agente de coloración (preferiblemente, óxido férrico rojo, óxido férrico amarillo), y un aglutinante (preferiblemente, hidroxipropilcelulosa) en un disolvente (por ejemplo, agua, acetona, alcohol etílico, alcohol propílico, o una mezcla de los mismos en una proporción adecuada; preferiblemente, agua)", un excipiente (preferiblemente, celulosa cristalina), un disgregante (preferiblemente, croscarmelosa sódica) y un lubricante (preferiblemente, estearato de magnesio).
 - El contenido de glimepirida en la "partícula que contiene glimepirida" es, por ejemplo, de 0,01 a 100 partes en peso, preferiblemente, 0,03 a 90 partes en peso, con respecto a 100 partes en peso de la partícula.
 - En particular, el contenido de glimepirida en la "partícula que contiene glimepirida" es, preferiblemente, 0,01 a 70 partes en peso y, más preferiblemente, 0,1 a 60 partes en peso, con respecto a 100 partes en peso de la partícula.
- La preparación sólida de la presente invención se puede fabricar formulando la "parte que contiene la partícula recubierta de la presente invención" y la "parte que contiene glimepirida", tal como se han obtenido anteriormente, si es necesario, con aditivos según un método convencional en el campo de la tecnología farmacéutica.
 - La preparación sólida de la presente invención es, preferiblemente, un producto moldeado (por ejemplo, un comprimido recubierto en seco, un comprimido multicapa; preferiblemente, un comprimido multicapa) obtenido por

compresión-moldeo (preferiblemente, fabricación de un comprimido) de la "parte que contiene la partícula recubierta de la presente invención" y la "parte que contiene glimepirida" en forma de laminado.

Con el fin de impedir el contacto directo de las partes correspondientes, se puede proporcionar, tras la producción del producto moldeado, una capa intermedia de un aditivo inerte (por ejemplo, excipiente).

- La preparación sólida de la presente invención es, más preferiblemente, un comprimido multicapa obtenido mediante la fabricación de comprimidos con la "parte que contiene la partícula recubierta de la presente invención" y la "parte que contiene glimepirida" en forma de laminado. Con el objetivo de prevenir que los comprimidos multicapa resultantes experimenten capeado y laminación, es preferible que la presión usada en la compresión para la parte tratada en primer lugar sea menor que la presión empleada para la compresión para la parte tratada posteriormente durante la producción del comprimido multicapa. De forma específica, es preferible que la presión de compresión usada para la parte comprimida en primer lugar (preferiblemente, la "parte que contiene glimepirida") sea 60% o menor (preferiblemente, 30% o menor) de la presión de compresión usada para la parte tratada a continuación (preferiblemente, la "parte que contiene la partícula recubierta de la presente invención").
- Adicionalmente, en la preparación sólida de la presente invención se incluyen también una cápsula, que se obtiene introduciendo el producto moldeado en una cápsula (por ejemplo, cápsula de gelatina), así como una preparación obtenida por el recubrimiento del producto moldeado con una base de recubrimiento.
 - En este documento, los ejemplos de una base de recubrimiento incluyen una base de recubrimiento de azúcar, una base de recubrimiento de película soluble en agua, una base de recubrimiento de película entérica, una base de recubrimiento de película de liberación sostenida, y similares.
- La base de recubrimiento de azúcar puede ser azúcar blanco y se puede usar también en combinación con uno o múltiples elementos seleccionados de talco, carbonato de calcio precipitado, gelatina, goma arábiga, pululano, cera de carnauba, y similares.
- Ejemplos de base de recubrimiento de película soluble en agua incluyen polímeros de celulosa tales como hidroxipropilcelulosa, hidroxipropil metilcelulosa, hidroxietilcelulosa y metil hidroxietil celulosa; polímeros sintéticos tales como dietilaminoacetato de polivinilacetal, copolímero E de metacrilato de aminoalquilo [Eudragit E (nombre comercial)] y polivinilpirrolidona; polisacáridos tales como pululano; y similares.
 - Ejemplos de base de recubrimiento de película entérica incluyen polímeros de celulosa tales como ftalato de hidroxipropil metilcelulosa, acetato succinato de hidroxipropil metilcelulosa, carboximetil etilcelulosa y acetato ftalato de celulosa; polímeros de ácido acrílico tales como copolímero L de ácido metacrílico [Eudragit L (nombre comercial)], copolímero LD de ácido metacrílico [Eudragit L-30D55 (nombre comercial)] y copolímero S de ácido metacrílico [Eudragit S (nombre comercial)]; productos naturales tales como goma-laca (shellac), y similares.

30

- Ejemplos de base de recubrimiento de película de liberación sostenida incluyen polímeros de celulosa tales como etilcelulosa y acetato de celulosa; polímeros de ácido acrílico tales como copolímero RS de metacrilato de aminoalquilo [Eudragit RS (nombre comercial)] y suspensión de copolímero de acrilato de etilo/metacrilato de metilo [Eudragit NE (nombre comercial)]; y similares.
- Es posible mezclar dos o múltiples de las bases de recubrimiento mencionadas anteriormente en una proporción apropiada y usarlas a continuación. En una etapa de recubrimiento se pueden utilizar también aditivos de recubrimiento.
- Los aditivos de recubrimiento incluyen un agente de bloqueo de la luz y/o un agente de coloración tal como dióxido de titanio, talco, óxido férrico rojo y óxido férrico amarillo; un plastificante tal como polietilenglicol, citrato trietílico, aceite de ricino y polisorbatos; ácidos orgánicos tales como ácido cítrico, ácido tartárico, ácido málico y ácido ascórbico; y similares.
 - La cantidad de base de recubrimiento usada es, habitualmente, 1 a 30 partes en peso, preferiblemente, 2 a 10 partes en peso, con respecto a 100 partes en peso de una preparación de recubrimiento.
- La preparación sólida de la presente invención puede estar impresa con una marca o letra a modo de diferenciación y puede tener una línea de partición para dividirla. Con el fin de diferenciación, cuando la preparación sólida de la presente invención es un comprimido multicapa, las correspondientes capas que constituyen el comprimido multicapa pueden estar coloreadas con diferentes colores entre sí o sólo una parte de las capas del comprimido multicapa puede estar coloreada..
- De forma adicional, en la preparación sólida de la presente invención está incluida igualmente una cápsula obtenida por medio de la introducción de la "parte que contiene las partículas recubiertas de la presente invención" y la "parte que contiene glimepirida" en una cápsula (por ejemplo, una cápsula de gelatina).
 - La preparación sólida de la presente invención se puede administrar de manera segura a mamíferos (por ejemplo, ratones, ratas, conejos, gatos, perros, ganado bovino, caballos, monos, seres humanos) por vía oral o parenteral.

La preparación sólida de la presente invención es de utilidad como agente de prevención y tratamiento de, por ejemplo, diabetes (por ejemplo, diabetes tipo 1, diabetes tipo 2, diabetes gestacional), hiperlipemia (por ejemplo, hipertrigliceridemia, hipercolesterolemia, lipoproteinemia de baja-alta densidad, hiperlipemia postprandial), tolerancia alterada a la glucosa (IGT, por sus siglas en inglés), complicaciones diabéticas [por ejemplo, neuropatía, nefropatía, retinopatía, cataratas, macroangiopatía, osteopenia, coma hiperosmolar diabético, infecciones (por ejemplo, infección de las vías respiratorias, infección de las vías urinarias, infección del tracto gastrointestinal, infección de los tejidos blandos de la piel, infección de la parte inferior de una extremidad), gangrena diabética, xerostomía, hipoacusia, trastorno cerebrovascular, trastorno de la circulación periférica de la sangre, etc.], obesidad, osteoporosis, caquexia (por ejemplo, caquexia por cáncer, caquexia tuberculosa, caquexia diabética, caquexia hemopática, caquexia endocrinopática, caquexia infecciosa o caquexia inducida por SIDA), hígado graso, del ovario poliquístico, enfermedades renales (por ejemplo, nefropatía diabética, hipertensión, síndrome glomerulonefritis, glomeruloesclerosis, síndrome nefrótico, nefroesclerosis hipertensiva, etapas finales de enfermedades renales), distrofia muscular, infarto de miocardio, angina de pecho, trastorno cerebrovascular (por eiemplo, infarto cerebral, ictus), síndrome de resistencia a la insulina, síndrome X, síndrome dismetabólico, hiperinsulinemia, trastorno sensorial inducido por hiperinsulinemia, tumores (por ejemplo, leucemia, cáncer de mama, cáncer de próstata, cáncer de piel), síndrome del intestino irritable, diarrea aguda/crónica, enfermedades inflamatorias (enfermedad de Alzheimer, artritis reumatoide crónica, espondilitis deformante, artritis deformante, lumbago, gota, inflamación postoperatoria o traumática, tumefacción, neuralgia, faringitis, cistitis, hepatitis (incluida la hepatitis grasa no alcohólica), neumonía, pancreatitis, enfermedad del colon inflamatorio, colitis ulcerosa], síndrome de obesidad visceral, o arteriosclerosis (por ejemplo, aterosclerosis).

5

10

15

20

25

La preparación sólida de la presente invención es útil también para la prevención secundaria de las diversas enfermedades citadas anteriormente (por ejemplo, prevención secundaria de episodios cardiovasculares tales como infarto de miocardio), y la inhibición de la progresión en estas enfermedades (por ejemplo, inhibición de la progresión desde una tolerancia alterada a la glucosa a una diabetes, o la inhibición de la progresión a la arterosclerosis en pacientes diabéticos).

Una dosis de la preparación sólida de la presente invención puede ser una cantidad eficaz basada en pioglitazona o una sal de la misma, contenida en la preparación sólida.

La cantidad eficaz de pioglitazona o una sal de la misma es habitualmente 0,01 a 500 mg/día, preferiblemente, 0,1 a 100 mg/día en el adulto (peso corporal, 60 kg).

30 En especial, cuando pioglitazona o una sal de la misma es hidrocloruro de pioglitazona, la cantidad eficaz de hidrocloruro de pioglitazona es habitualmente 7,5 a 60 mg/día, preferiblemente, 15 a 60 mg/día, como pioglitazona, en el adulto (peso corporal, 60 kg).

La cantidad eficaz de glimepirida es habitualmente 0,01 a 10.000 mg/día, preferiblemente, 0,1 a 5.000 mg/día en el adulto (peso corporal, 60 kg).

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

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

40 Ejemplos especialmente preferidos de la preparación sólida de la presente invención incluyen:

"un comprimido (preferiblemente, un comprimido multicapa), que contiene 16,53 mg de hidrocloruro de pioglitazona (15 mg de pioglitazona) y 1 mg de glimepirida por comprimido";

"un comprimido (preferiblemente, un comprimido multicapa), que contiene 16,53 mg de hidrocloruro de pioglitazona (15 mg de pioglitazona) y 3 mg de glimepirida por comprimido";

45 "un comprimido (preferiblemente, un comprimido multicapa), que contiene 16,53 mg de hidrocloruro de pioglitazona (15 mg de pioglitazona) y 4 mg de glimepirida por comprimido";

"un comprimido (preferiblemente, un comprimido multicapa), que contiene 33,06 mg de hidrocloruro de pioglitazona (30 mg de pioglitazona) y 1 mg de glimepirida por comprimido";

"un comprimido (preferiblemente, un comprimido multicapa), que contiene 33,06 mg de hidrocloruro de pioglitazona (30 mg de pioglitazona) y 2 mg de glimepirida por comprimido";

"un comprimido (preferiblemente, un comprimido multicapa), que contiene 33,06 mg de hidrocloruro de pioglitazona (30 mg de pioglitazona) y 3 mg de glimepirida por comprimido";

"un comprimido (preferiblemente, un comprimido multicapa), que contiene 33,06 mg de hidrocloruro de pioglitazona (30 mg de pioglitazona) y 4 mg de glimepirida por comprimido"; y

"un comprimido (preferiblemente, un comprimido multicapa), que contiene 49,59 mg de hidrocloruro de pioglitazona (45 mg de pioglitazona) y 4 mg de glimepirida por comprimido".

La preparación sólida de la presente invención se puede usar en combinación con uno o múltiples medicamentos (designados en lo sucesivo medicamentos concomitantes), seleccionados de medicamentos para tratar la diabetes, medicamentos para tratar las complicaciones de la diabetes, medicamentos para tratar la hiperlipemia, medicamentos hipotensores, medicamentos anti-obesidad, medicamentos diuréticos y contra la trombosis. Como medicamentos concomitantes de esta clase se utilizan los que se especifican en los ejemplos como ingredientes activos.

La hora de administración de la preparación sólida de la presente invención y del medicamento concomitante no está limitada, y se les puede administrar al sujeto de manera simultánea o escalonada. Alternativamente, se puede administrar al sujeto una única forma de dosificación que contiene la preparación sólida de la presente invención y un medicamento concomitante.

Sobre la base de las dosis clínicas, se puede seleccionar de forma adecuada una dosis del medicamento concomitante. La proporción de combinación entre la preparación sólida de la presente invención y un medicamento concomitante se puede seleccionar, de manera adecuada, en función del sujeto al que se va a administrar, la vía de administración, la enfermedad que se debe tratar, los síntomas y una combinación de medicamentos. En el caso en que el sujeto que se va a tratar es un ser humano, se pueden usar 0,01 a 100 partes en peso de un medicamento concomitante por 1 parte en peso de la preparación sólida de la presente invención.

De esta forma, con el empleo de un medicamento concomitante se pueden obtener efectos más importantes tales como 1) refuerzo de las acciones de la preparación sólida de la presente invención y un medicamento concomitante (acción sinérgica de los medicamentos), 2) una reducción de las dosis de la preparación sólida de la presente invención o de un medicamento concomitante (reducción de la dosis de un medicamento en comparación con la administración del medicamento solo), y 3) reducción de los efectos secundarios de la preparación sólida de la presente invención y de un medicamento concomitante.

La presente descripción ofrece, adicionalmente, "una partícula recubierta en donde una partícula que contiene pioglitazona o una sal de la misma está recubierta con lactosa". La partícula recubierta resulta útil, por ejemplo, como materia prima para la preparación sólida de la presente invención.

A continuación, en este documento se explicará la presente invención de forma detallada, haciendo referencia a Ejemplos, Ejemplos Comparativos y Ejemplos Experimentales que no pretenden limitar la presente invención.

30 En los Ejemplos y Ejemplos Comparativos siguientes se han utilizado productos que cumplen las especificaciones de la Farmacopea Japonesa 14ª Edición o los Excipientes Farmacéuticos Japoneses de 2003 a modo de diversos aditivos tales como lactosa, hidroxipropilcelulosa, croscarmelosa sódica, estearato de magnesio, celulosa cristalina y Polisorbato 80.

Ejemplo 1

45

5

15

Mediante pulverización de 136,2 g de una solución acuosa de hidroxipropilcelulosa (6,81 g) en un granulador de lecho fluidizado (fabricado por Powrex Corp., Modelo: LAB-1), se granuló una mezcla de hidrocloruro de pioglitazona (99,2 g), croscarmelosa sódica (13,2 g) y lactosa (184,9 g). El polvo granulado resultante se granuló a continuación pulverizando sobre el mismo una suspensión obtenida por la dispersión de lactosa (36 g) en 148,6 g de una solución acuosa de hidroxipropilcelulosa (7,59 g), en un granulador de lecho fluidizado (fabricado por Powrex Corp., Modelo: LAB-1), para obtener un polvo granulado que contiene hidrocloruro de pioglitazona recubierto con lactosa. A una parte (23,18 g) del polvo granulado obtenido de este modo, se agregaron croscarmelosa sódica (0,728 g) y estearato de magnesio (0,096 g), y se mezcló para obtener un polvo mezclado que contiene hidrocloruro de pioglitazona.

En 45.000 g de una solución acuosa de hidroxipropilcelulosa (2.250 g) se dispersó y suspendió glimepirida (2.004 g) y, seguidamente, se mezcló con 6.750 g de una solución acuosa al 20% en peso de solución de Polisorbato 80. Una parte (48.380 g) de la solución mezclada resultante se granuló pulverizando sobre ella una mezcla de lactosa (46.530 g) y celulosa cristalina (20.250 g) en un granulador de lecho fluidizado (fabricado por Powrex Corp., Modelo: WSG-60). Se ajustó el tamaño de una parte del polvo granulado resultante. Una parte (63.840 g) del polvo ajustado a tamaño resultante se mezcló con croscarmelosa sódica (4.320 g), celulosa cristalina (3.600 g) y estearato de magnesio (240 g) para obtener un polvo mezclado que contiene glimepirida.

El polvo mezclado que contiene hidrocloruro de pioglitazona (180 mg) y el polvo mezclado que contiene glimepirida (180 mg) se comprimieron en forma de laminado a una presión de compresión de 10 kN/cm² (diámetro de 9,5 mm, de caras planas y borde biselado) con el empleo de Autograph (fabricado por Shimadzu Corp., Modelo AG-50kN) para obtener un comprimido multicapa que contiene 45 mg de pioglitazona y 4 mg de glimepirida por comprimido.

Ejemplo 2

5

10

15

20

25

30

35

40

55

Por pulverización de 27.920 g de una solución acuosa de hidroxipropilcelulosa (1.396 g) en un granulador de lecho fluidizado (fabricado por Powrex Corp., Modelo: WSG-60), se granuló una mezcla de hidrocloruro de pioglitazona (20.430 g), croscarmelosa sódica (2.706 g) y lactosa (30.420 g). A continuación, el polvo granulado resultante se granuló pulverizando sobre el mismo una parte (74.120 g) de una suspensión obtenida por la dispersión de lactosa (18.720 g) en 75.293 g de una solución acuosa de hidroxipropilcelulosa (1.973 g) en un granulador de lecho fluidizado (fabricado por Powrex Corp., Modelo: WSG-60) para obtener un polvo granulado que contiene hidrocloruro de pioglitazona recubierto con lactosa. Se ajustó el tamaño de una parte del polvo granulado resultante. Una parte del polvo granulado ajustado a tamaño resultante (66.050 g) se mezcló con croscarmelosa sódica (2.075 g) y estearato de magnesio (273,6 g) para obtener un polvo mezclado que contiene hidrocloruro de pioglitazona

El polvo mezclado que contiene hidrocloruro de pioglitazona (180 mg), obtenido de esta forma, y el polvo mezclado que contiene glimepirida (180 mg), obtenido en el Ejemplo 1, se comprimieron en forma de laminado, a una presión de compresión de 1,1 kN/troquel para la primera capa y a una presión de compresión de 9,1 kN/troquel para la segunda capa (diámetro 9,5 mm, caras planas, bordes biselados), empleando una máquina comprimidora rotativa (fabricada por Kikusui Seisakusho Ltd., Modelo: AQUA 08242L2JI), para obtener un comprimido multicapa que contiene 45 mg de pioglitazona y 4 mg de glimepirida por comprimido.

Ejemplo 3

Mediante pulverización de 136,2 g de una solución acuosa de hidroxipropilcelulosa (6,81 g) en un granulador de lecho fluidizado (fabricado por Powrex Corp., Modelo: LAB-1), se granuló una mezcla de hidrocloruro de pioglitazona (99,2 g), croscarmelosa sódica (13,2 g) y lactosa (112,9 g). El polvo granulado resultante se granuló a continuación pulverizando sobre el mismo una suspensión obtenida por la dispersión de lactosa (108 g) en 430,6 g de una solución acuosa de hidroxipropilcelulosa (7,59 g), en un granulador de lecho fluidizado (fabricado por Powrex Corp., Modelo: LAB-1), para obtener un polvo granulado que contiene hidrocloruro de pioglitazona recubierto con lactosa. Una parte (23,18 g) del polvo granulado resultante se mezcló con croscarmelosa sódica (0,728 g) y estearato de magnesio (0,096 g), para obtener un polvo mezclado que contiene hidrocloruro de pioglitazona.

El polvo mezclado que contiene hidrocloruro de pioglitazona (180 mg) obtenido de este modo y el polvo mezclado que contiene glimepirida (180 mg) obtenido en el Ejemplo 1, se comprimieron en forma de laminado a una presión de compresión de 10 kN/cm² (diámetro de 9,5 mm, de caras planas y borde biselado) con el empleo de Autograph (fabricado por Shimadzu Corp., Modelo AG-50kN) para obtener un comprimido multicapa que contiene 45 mg de pioglitazona y 4 mg de glimepirida por comprimido.

Ejemplo 4

Por pulverización de una suspensión obtenida por la dispersión de lactosa (72,4 g) en 425,8 g de una solución acuosa de hidroxipropilcelulosa (14,4 g) se granuló una mezcla de hidrocloruro de pioglitazona (99,2 g), croscarmelosa sódica (13,2 g) y lactosa (148,9 g), para obtener un polvo granulado que contiene hidrocloruro de pioglitazona recubierto con lactosa. Una parte (326,8 g) del polvo granulado resultante se mezcló con croscarmelosa sódica (10,3 g) y estearato de magnesio (1,35 g) para obtener un polvo mezclado que contiene hidrocloruro de pioglitazona.

El polvo mezclado que contiene hidrocloruro de pioglitazona (180 mg) obtenido de este modo, y el polvo mezclado que contiene glimepirida (180 mg) obtenido en el Ejemplo 1, se comprimieron en forma de laminado a una presión de compresión de 10 kN/cm² (diámetro de 9,5 mm, de caras planas y borde biselado) con el empleo de Autograph (fabricado por Shimadzu Corp., Modelo AG-50kN) para obtener un comprimido multicapa que contiene 45 mg de pioglitazona y 4 mg de glimepirida por comprimido

Ejemplo de Referencia 5 (no según la invención)

Mediante pulverización de 136,2 g de una solución acuosa de hidroxipropilcelulosa (6,81 g) en un granulador de lecho fluidizado (fabricado por Powrex Corp., Modelo: LAB-1), se granuló una mezcla de hidrocloruro de pioglitazona (99,2 g), croscarmelosa sódica (13,2 g) y lactosa (148,9 g). El polvo granulado resultante se granuló a continuación pulverizando sobre el mismo una suspensión obtenida por la dispersión de manitol (72 g) en 289,6 g de una solución acuosa de hidroxipropilcelulosa (7,59 g), en un granulador de lecho fluidizado (fabricado por Powrex Corp., Modelo: LAB-1), para obtener un polvo granulado que contiene hidrocloruro de pioglitazona recubierto con manitol. Una parte (23,18 g) del polvo granulado resultante se mezcló con croscarmelosa sódica (0,728 g) y estearato de magnesio (0,096 g), para obtener un polvo mezclado que contiene hidrocloruro de pioglitazona.

El polvo mezclado que contiene hidrocloruro de pioglitazona (180 mg) obtenido de este modo, y el polvo mezclado que contiene glimepirida (180 mg) obtenido en el Ejemplo 1, se comprimieron en forma de laminado a una presión de compresión de 10 kN/cm² (diámetro de 9,5 mm, de caras planas y borde biselado) con el empleo de Autograph (fabricado por Shimadzu Corp., Modelo AG-50kN) para obtener un comprimido multicapa que contiene 45 mg de pioglitazona y 4 mg de glimepirida por comprimido.

Ejemplo 6

El polvo mezclado que contiene hidrocloruro de pioglitazona (120 mg) obtenido en el Ejemplo 2, y el polvo mezclado que contiene glimepirida (90 mg) obtenido en el Ejemplo 1, se comprimieron en forma de laminado a una presión de compresión de 0,6 kN/troquel para la primera capa y a una presión de compresión de 6,9 kN/troquel para la segunda capa (diámetro de 8,0 mm, de caras convexas), empleando una máquina comprimidora rotativa (fabricada por Kikusui Seisakusho Ltd., Modelo: AQUA 08242L2JI), para obtener un comprimido multicapa que contiene 30 mg de pioglitazona y 2 mg de glimepirida por comprimido.

Ejemplo 7

5

20

25

35

Mediante la pulverización de 180 g de una solución acuosa de hidroxipropilcelulosa (9 g) en un granulador de lecho fluidizado (fabricado por Powrex Corp., Modelo: LAB-1), se granuló una mezcla de hidrocloruro de pioglitazona (99,2 g), croscarmelosa sódica (18 g) y lactosa (231,3 g). El polvo granulado resultante se granuló a continuación pulverizando sobre el mismo una suspensión obtenida por la dispersión de lactosa (96 g) en 388,2 g de una solución acuosa de hidroxipropilcelulosa (10,2 g), en un granulador de lecho fluidizado (fabricado por Powrex Corp., Modelo: LAB-1), para obtener un polvo granulado que contiene hidrocloruro de pioglitazona recubierto con lactosa. Dos lotes del polvo granulado resultante se sometieron a ajuste de tamaño. Una parte (896,4 g) del polvo ajustado a tamaño resultante se mezcló con croscarmelosa sódica (27,8 g) y estearato de magnesio (3,71 g) para obtener un polvo mezclado que contiene hidrocloruro de pioglitazona.

En 270 g de una solución acuosa de hidroxipropilcelulosa (13,5 g) se dispersaron y suspendieron glimepirida (6 g) y óxido férrico amarillo (0,192 g) y, a continuación, se mezclaron con 36 g de una solución acuosa al 20% en peso de Polisorbato 80. La solución mezclada resultante se granuló pulverizando sobre ella una mezcla de lactosa (278,6 g) y celulosa cristalina (120 g) en un granulador de lecho fluidizado (fabricado por Powrex Corp., Modelo: LAB-1). Una parte (404,9 g) del polvo granulado resultante se mezcló con croscarmelosa sódica (27,41 g), celulosa cristalina (22,84 g) y estearato de magnesio (1,6 g) para obtener un polvo mezclado que contiene glimepirida.

El polvo mezclado que contiene hidrocloruro de pioglitazona (80 mg), y el polvo mezclado que contiene glimepirida (80 mg) se comprimieron en forma de laminado a una presión de compresión de 1,1 kN/troquel para la primera capa y a una presión de compresión de 5,4 kN/troquel para la segunda capa (diámetro de 7,0 mm, de caras planas), empleando una máquina comprimidora rotativa (fabricada por Kikusui Seisakusho Ltd., nombre comercial: AQUARIUS 0512LD2AX), para obtener un comprimido multicapa que contiene 15 mg de pioglitazona y 1 mg de glimepirida por comprimido.

30 Ejemplo de Referencia 8 (no según la invención)

Mediante la pulverización de 1.863 g de una solución acuosa de hidroxipropilcelulosa (91,8 g) en un granulador de lecho fluidizado (fabricado por Powrex Corp., Modelo: FD-5S), se granuló una mezcla de hidrocloruro de pioglitazona (1.342 g), croscarmelosa sódica (178,2 g) y lactosa (2.006 g). El polvo granulado resultante se granuló a continuación pulverizando sobre el mismo una suspensión obtenida por la dispersión de lactosa (977,4 g) en 3.909,6 g de una solución acuosa de hidroxipropilcelulosa (102,6 g), en un granulador de lecho fluidizado (fabricado por Powrex Corp., Modelo: FD-5S), para obtener un polvo granulado que contiene hidrocloruro de pioglitazona recubierto con lactosa. Una parte del polvo granulado resultante se sometió a un ajuste de tamaño. Una parte (3.480 g) del polvo ajustado a tamaño resultante se mezcló con croscarmelosa sódica (109,2 g) y estearato de magnesio (10,8 g) para obtener un polvo mezclado que contiene hidrocloruro de pioglitazona.

Mediante la pulverización de una solución de hidroxipropilcelulosa (156 g), butilhidroxianisol (1,04 g) y alcohol etílico (208 g) en agua (2.600 g) en un granulador de lecho fluidizado (fabricado por Powrex Corp., Modelo: FD-5S) se granuló una mezcla de simvastatina (522,1 g), lactosa (3.078 g), celulosa cristalina (1.040 g) y ácido cítrico anhidro (65 g). Una parte del polvo granulado resultante se sometió a un ajuste de tamaño. Una parte (4.226 g) del polvo ajustado a tamaño resultante se mezcló con croscarmelosa sódica (226 g) y estearato de magnesio (67,8 g) para obtener un polvo mezclado que contiene simvastatina.

El polvo mezclado que contiene hidrocloruro de pioglitazona (180 mg), y el polvo mezclado que contiene simvastatina (400 mg) se comprimieron en forma de laminado a una presión de compresión de 17,7 kN/troquel (13,5 x 8,5 mm, forma oblonga), empleando una máquina comprimidora rotativa (fabricada por Kikusui Seisakusho Ltd., Modelo: AQUA 08242L2JI), para obtener un comprimido multicapa.

50 Ejemplo 9

55

Mediante pulverización de 27.920 g de una solución acuosa de hidroxipropilcelulosa (1.396 g) en un granulador de lecho fluidizado (fabricado por Powrex Corp., Modelo: WSG-60), se granuló una mezcla de hidrocloruro de pioglitazona (20.390 g), croscarmelosa sódica (2.706 g) y lactosa (30.460 g). El polvo granulado resultante se granuló a continuación pulverizando sobre el mismo una parte (74.120 g) de una suspensión obtenida por la dispersión de lactosa (18.720 g) en 75.293 g de una solución acuosa de hidroxipropilcelulosa (1.973 g), en un granulador de lecho fluidizado (fabricado por Powrex Corp., Modelo: WSG-60), para obtener un polvo granulado que contiene hidrocloruro de pioglitazona recubierto con lactosa. Se ajustó el tamaño de una parte del polvo granulado

resultante. Una parte (66.050 g) del polvo granulado ajustado a tamaño se mezcló con croscarmelosa sódica (2.075 g) y estearato de magnesio (273,6 g) para obtener un polvo mezclado que contiene hidrocloruro de pioglitazona.

En 45.000 g de una solución acuosa de hidroxipropilcelulosa (2.250 g) se dispersó y suspendió glimepirida (1.982 g) y, seguidamente, se mezcló con 6.750 g de una solución acuosa al 20% en peso de solución de Polisorbato 80. Una parte (48.380 g) de la solución mezclada resultante se granuló pulverizando sobre ella una mezcla de lactosa (46.550 g) y celulosa cristalina (20.250 g) en un granulador de lecho fluidizado (fabricado por Powrex Corp., Modelo: WSG-60). Se ajustó el tamaño de una parte del polvo granulado resultante. Una parte (63.840 g) del polvo ajustado a tamaño resultante se mezcló con croscarmelosa sódica (4.320 g), celulosa cristalina (3.600 g) y estearato de magnesio (240 g) para obtener un polvo mezclado que contiene glimepirida.

El polvo mezclado que contiene hidrocloruro de pioglitazona (120 mg) y el polvo mezclado que contiene glimepirida (180 mg) se comprimieron en forma de laminado a una presión de compresión de 0,8 kN/troquel para la primera capa y una presión de compresión de 10,4 kN/troquel (diámetro de 9,0 mm, de caras convexas) empleando una máquina comprimidora rotativa (fabricada por Kikusui Seisakusho Ltd., Modelo: AQUA 08242L2JI), para obtener un comprimido multicapa que contiene 30 mg de pioglitazona y 4 mg de glimepirida por comprimido.

15 Ejemplo 10

5

20

25

30

35

Mediante pulverización de 27.920 g de una solución acuosa de hidroxipropilcelulosa (1.396 g) en un granulador de lecho fluidizado (fabricado por Powrex Corp., Modelo: WSG-60), se granuló una mezcla de hidrocloruro de pioglitazona (20.330 g), croscarmelosa sódica (2.706 g) y lactosa (30.520 g). El polvo granulado resultante se granuló a continuación pulverizando sobre el mismo una parte (74.120 g) de una suspensión obtenida por la dispersión de lactosa (18.720 g) en 75.293 g de una solución acuosa de hidroxipropilcelulosa (1.973 g), en un granulador de lecho fluidizado (fabricado por Powrex Corp., Modelo: WSG-60), para obtener un polvo granulado que contiene hidrocloruro de pioglitazona recubierto con lactosa. Se ajustó el tamaño de una parte del polvo granulado resultante. Una parte (11.588 g) del polvo granulado, ajustado a tamaño, resultante se mezcló con croscarmelosa sódica (364 g) y estearato de magnesio (48 g) para obtener un polvo mezclado que contiene hidrocloruro de pioglitazona.

En 270 g de una solución acuosa de hidroxipropilcelulosa (13,5 g) se dispersaron y suspendieron glimepirida (18 g), óxido férrico rojo (0,024 g) y óxido férrico amarillo (0,072 g), y se mezclaron a continuación con 36 g de una solución acuosa al 20% en peso de Polisorbato 80. La solución mezclada resultante se granuló pulverizando sobre la misma una mezcla de lactosa (266,7 g) y celulosa cristalina (120 g) en un granulador de lecho fluidizado (fabricado por Powrex Corp., Modelo: LAB-1). Una parte (383,64 g) del polvo granulado obtenido de esta forma se mezcló con croscarmelosa sódica (25,97 g), celulosa cristalina (21,64 g) y estearato de magnesio (1,51 g) para obtener un polvo mezclado que contiene glimepirida.

El polvo mezclado que contiene hidrocloruro de pioglitazona (120 mg) y el polvo mezclado que contiene glimepirida (80 mg) se comprimieron en forma de laminado a una presión de compresión de 1,4 kN/troquel para la primera capa y una presión de compresión de 6,4 kN/troquel para la segunda capa (diámetro de 8,0 mm, de caras planas y borde biselado) empleando una máquina comprimidora rotativa (fabricada por Kikusui Seisakusho Ltd., nombre comercial: AQUARIUS 0512LD2AX), para obtener un comprimido multicapa que contiene 30 mg de pioglitazona y 3 mg de glimepirida por comprimido.

Eiemplo 11

40 El polvo mezclado que contiene hidrocloruro de pioglitazona (80 mg), obtenido en el Ejemplo 7, y el polvo mezclado que contiene glimepirida (133 mg), obtenido en el Ejemplo 10, se comprimieron en forma de laminado a una presión de compresión de 10 kN/cm² (diámetro de 8,0 mm, de caras planas y borde biselado) con el empleo de Autograph (fabricado por Shimadzu Corp., Modelo AG-50kN) para obtener un comprimido multicapa que contiene 15 mg de pioglitazona y 4 mg de glimepirida por comprimido.

45 Ejemplo Comparativo 1

Mediante la pulverización de 45 kg de una solución acuosa de hidroxipropilcelulosa (2,7 kg) en un granulador de lecho fluidizado (fabricado por Powrex Corp., Modelo: STRE-M), se granuló una mezcla de hidrocloruro de pioglitazona (29,75 kg), carmelosa cálcica (3,24 kg) y lactosa (68,71 kg). Se mezclaron tres lotes (313,2 kg) del polvo granulado resultante con carmelosa cálcica (9,72 kg) y estearato de magnesio (1,08 kg) para obtener un polvo mezclado que contiene hidrocloruro de pioglitazona.

El polvo mezclado que contiene hidrocloruro de pioglitazona (180 mg), obtenido de esta forma, y el polvo mezclado que contiene glimepirida (180 mg), obtenido en el Ejemplo 1, se comprimieron en forma de laminado a una presión de compresión de 10 kN/cm² (diámetro de 9,5 mm, de caras planas y borde biselado) con el empleo de Autograph (fabricado por Shimadzu Corp., Modelo AG-50kN) para obtener un comprimido multicapa.

Ejemplo Comparativo 2

5

25

30

Mediante la pulverización de 136,2 g de una solución acuosa de hidroxipropilcelulosa (6,81 g) en un granulador de lecho fluidizado (fabricado por Powrex Corp., Modelo: LAB-1), se granuló una mezcla de hidrocloruro de pioglitazona (99,2 g), croscarmelosa sódica (13,2 g) y lactosa (148,9 g). El polvo granulado resultante se granuló a continuación pulverizando sobre el mismo una solución de sacarosa (72 g) en 151,8 g de una solución acuosa de hidroxipropilcelulosa (7,59 g), en un granulador de lecho fluidizado (fabricado por Powrex Corp., Modelo: LAB-1), para obtener un polvo granulado que contiene hidrocloruro de pioglitazona recubierto con sacarosa. Una parte (23,18 g) del polvo granulado resultante se mezcló con croscarmelosa sódica (0,728 g) y estearato de magnesio (0,096 g) para obtener un polvo mezclado que contiene hidrocloruro de pioglitazona.

El polvo mezclado que contiene hidrocloruro de pioglitazona (180 mg), obtenido de esta forma, y el polvo mezclado que contiene glimepirida (180 mg), obtenido en el Ejemplo 1, se comprimieron en forma de laminado a una presión de compresión de 10 kN/cm² (diámetro de 9,5 mm, de caras planas y borde biselado) con el empleo de Autograph (fabricado por Shimadzu Corp., Modelo AG-50kN) para obtener un comprimido multicapa.

Ejemplo Comparativo 3

El polvo mezclado que contiene hidrocloruro de pioglitazona (180 mg), obtenido en el Ejemplo Comparativo 1, se comprimió usando una máquina comprimidora rotativa para obtener un comprimido que contiene 45 mg de pioglitazona por comprimido.

Ejemplo Comparativo 4

El polvo mezclado que contiene hidrocloruro de pioglitazona (120 mg), obtenido en el Ejemplo Comparativo 1, se comprimió usando una máquina comprimidora rotativa para obtener un comprimido que contiene 30 mg de pioglitazona por comprimido.

Ejemplo Experimental 1

La disolución de hidrocloruro de pioglitazona a partir de los comprimidos de los Ejemplos 1 a 7, 9 y 10 y de los Ejemplos Comparativos 1, 3 y 4 se analizó por un método de paleta (75 rpm), utilizando 900 mL de una solución tampón 0,3 M de ácido clorhídrico/cloruro de potasio (37°C, pH 2,0). Los resultados se muestran en la Tabla 1. En la Tabla 1 se muestra la velocidad de disolución media de 6 comprimidos.

Tabla 1
Velocidad de disolución (%) de hidrocloruro de pioglitazona

	15 min	20 min	30 min	45 min
Ejemplo Comparativo 1	30	42	76	91
Ejemplo Comparativo 3	99	99	100	100
Ejemplo Comparativo 4	100	100	101	101
Ejemplo 1	99	101	101	101
Ejemplo 2	100	101	101	100
Ejemplo 3	101	101	101	101
Ejemplo 4	98	98	98	98
Ejemplo 6	101	102	102	102
Ejemplo 7	104	104	104	105
Ejemplo 9	102	102	102	102
Ejemplo 10	106	107	107	107

Como muestra la Tabla 1, la preparación sólida de la presente invención tuvo una excelente propiedad de disolución como agente sensibilizador a la insulina (hidrocloruro de pioglitazona). La preparación sólida de la presente

invención exhibió, igualmente, un comportamiento de disolución de un agente sensibilizador a la insulina similar al comportamiento de disolución de un agente sensibilizador a la insulina a partir de una "preparación sólida que contiene solamente un agente sensibilizador a la insulina como ingrediente activo" (por ejemplo, los comprimidos de los Ejemplos Comparativos 3 y 4).

5 Ejemplo Experimental 2

La disolución de hidrocloruro de pioglitazona a partir del comprimido del Ejemplo 2 se analizó por un método de paleta (75 rpm), utilizando 900 mL de una solución tampón 0,3 M de ácido clorhídrico/cloruro de potasio (37°C, pH 2,0), después de almacenar el comprimido en un frasco sellado de vidrio incoloro a 40° durante 1 mes. Los resultados se muestran en la Tabla 2. En la Tabla 2 se muestra la velocidad de disolución media de 6 comprimidos.

10 Tabla 2

Velocidad de disolución (%) de hidrocloruro de pioglitazona

		15 min	20 min	30 min	45 min
	Valor inicial	99	100	100	100
Ejemplo 2	Después de almacenar 1 mes a 40°C	99	99	100	100

Tal como se observa en la Tabla 2, la estabilidad de disolución de la preparación sólida de la presente invención como agente sensibilizador a la insulina (hidrocloruro de pioglitazona) fue excelente. Es decir, la disolución del agente sensibilizador a la insulina (hidrocloruro de pioglitazona) a partir de la preparación sólida de la presente invención no se modificó con el tiempo.

Aplicabilidad industrial

La preparación sólida de la presente invención es útil como agente para el tratamiento de la diabetes y similares y la propiedad de disolución de pioglitazona o una sal de la misma es excelente.

20

REIVINDICACIONES

- 1. Una preparación sólida que comprende las siguientes parte (1) y parte (2):
 - una parte que contiene partículas recubiertas, en donde las partículas que contienen pioglitazona o una sal de la misma están recubiertas con lactosa; y
- 5 una parte que contiene glimepirida.

- 2. La preparación sólida según la reivindicación 1, que es un comprimido.
- 3. La preparación sólida según la reivindicación 2, que es un comprimido multicapa.
- 4. La preparación sólida según la reivindicación 1, en la que la parte (2) es una parte que contiene glimepirida y un tensioactivo.
- 10 5. La preparación sólida según la reivindicación 4, en la que el tensioactivo es Polisorbato 80.
 - 6. La preparación sólida según la reivindicación 1, en la que la cantidad de lactosa que recubre la partícula que contiene pioglitazona o una sal de la misma es de 5 a 50 partes en peso con respecto a 100 partes en peso de la partícula.
- 7. La preparación sólida según la reivindicación 1, que es un comprimido multicapa que se obtiene comprimiendo la parte (1) y la parte (2) en forma de laminado.
 - 8. La preparación sólida según la reivindicación 7, en la que la presión de compresión para la parte (1) o la parte (2) comprimida en primer lugar es 60% o menor que la presión de compresión para la parte (2) o la parte (1) comprimida a continuación.
- 9. La preparación sólida según la reivindicación 1, en la que las "partículas recubiertas en donde las partículas que contienen pioglitazona o una sal de la misma están recubiertas con lactosa" son un material granulado obtenido por la granulación de pioglitazona o una sal de la misma, un excipiente y un disgregante con una dispersión de un aglutinante y lactosa en un disolvente.
- La preparación sólida según la reivindicación 1, en la que las "partículas recubiertas en donde las partículas que contienen pioglitazona o una sal de la misma están recubiertas con lactosa" son un material granulado obtenido por la granulación secuencial de pioglitazona o una sal de la misma, un excipiente y un disgregante con una dispersión de un aglutinante y lactosa en un disolvente.
 - 11. La preparación sólida según la reivindicación 1, en la que la parte (2) es una composición que comprende un material granulado obtenido por la granulación de un excipiente con una dispersión de glimepirida, un tensioactivo, un agente de coloración y un aglutinante en un disolvente, en donde dicha composición comprende también un excipiente, un disgregante y un lubricante.
 - 12. La preparación sólida según la reivindicación 11, en la que el excipiente en el material granulado es lactosa o celulosa cristalina.
 - 13. La preparación sólida según la reivindicación 11, en la que el tensioactivo es Polisorbato 80.
 - 14. La preparación sólida según la reivindicación 11, en la que el aglutinante es hidroxipropilcelulosa.
- 35 15. La preparación sólida según la reivindicación 11, en la que el disolvente es agua.