

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 603 879**

51 Int. Cl.:

A61K 9/24 (2006.01)

A61K 9/26 (2006.01)

A61K 31/513 (2006.01)

A61K 31/155 (2006.01)

A61K 45/06 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **16.07.2008 PCT/JP2008/063228**

87 Fecha y número de publicación internacional: **22.01.2009 WO09011451**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **16.07.2008 E 08791480 (0)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **07.09.2016 EP 2185138**

54 Título: **Preparación sólida que comprende alogliptina e hidrocloreuro de metformina**

30 Prioridad:

19.07.2007 JP 2007188574

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

01.03.2017

73 Titular/es:

**TAKEDA PHARMACEUTICAL COMPANY LIMITED
(100.0%)**

**1-1, DOSHOMACHI 4-CHOME
CHUO-KU , OSAKA-SHI, OSAKA 541-0045, JP**

72 Inventor/es:

**YAMAMOTO, KAZUMICHI y
KOYAMA, HIROYOSHI**

74 Agente/Representante:

DE ELZABURU MÁRQUEZ, Alberto

ES 2 603 879 T3

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

DESCRIPCIÓN

Preparación sólida que comprende alogliptina e hidrocloreuro de metformina

Campo técnico

- 5 La presente invención se refiere a una preparación sólida con una estabilidad de conservación superior, que comprende 2-[[6-[[3R)-3-amino-1-piperidinil]-3,4-dihidro-3-metil-2,4-dioxo-1-pirimidinil]metil]benzonitrilo (2H) (nombre general: alogliptina; en lo sucesivo, a veces referido como compuesto (I)) útil como un fármaco terapéutico para la diabetes y similares, o una sal del mismo, y el hidrocloreuro de metformina, y un método de producción del mismo, así como un método para estabilizar el compuesto (I).

Antecedentes de la invención

- 10 El compuesto (I) o una sal del mismo utilizado en la presente invención se ha descrito como un inhibidor de la dipeptidil peptidasa (DPP-IV), que es una enzima que degrada el péptido similar al glucagón-1 (GLP-1), una hormona que mejora la secreción de insulina (WO2005/095381),
- Ha sido documentado un artículo sobre la administración del compuesto (I) o una sal del mismo para su uso en la presente invención en combinación con hidrocloreuro de metformina (WO2007 / 033266).
- 15 Sin embargo, no se ha dado a conocer ninguna preparación que comprende el compuesto (I) o una sal del mismo, y el hidrocloreuro de metformina, que tenga una estabilidad de conservación superior.

Descripción de la invención

Problemas a resolver por la invención

- 20 El compuesto (I) o una sal del mismo, que es un inhibidor de DPP-IV, y el hidrocloreuro de metformina son cada uno eficaz para el tratamiento de la diabetes y similares, y la provisión de una preparación que comprenda ambos como ingredientes activos (combinación de fármacos) tiene una utilidad clínica extremadamente alta. Por lo tanto, los presentes inventores comenzaron el desarrollo de una preparación sólida que comprende el compuesto (I) o una sal del mismo, y el hidrocloreuro de metformina. En una prueba de compatibilidad del compuesto (I) o una sal del mismo, y el hidrocloreuro de metformina, no se produjo ningún problema. Sorprendentemente, sin embargo, cuando una
- 25 preparación sólida que comprende el compuesto (I) o una sal del mismo, y el hidrocloreuro de metformina se produjo realmente y se sometió a una prueba de estabilidad de conservación, se detectó una sustancia relacionada con el compuesto (I) (un producto descompuesto derivado del compuesto (I)). En otras palabras, se confirmó una disminución en la estabilidad de conservación del compuesto (I) o una sal del mismo en una preparación sólida. Para dar una preparación que comprende un compuesto (I) o una sal del mismo, y el hidrocloreuro de metformina como ingredientes activos, por lo tanto, es necesario evitar en la preparación una disminución en la estabilidad de
- 30 conservación del compuesto (I) o una sal del mismo.

Medios para resolver los problemas

- Los presentes inventores han realizado estudios intensivos en un intento de resolver los problemas mencionados anteriormente y han encontrado que una preparación sólida que comprende el compuesto (I) o una sal del mismo, y el hidrocloreuro de metformina, en donde están separados físicamente entre sí en la misma, tiene una estabilidad de
- 35 conservación superior, y estudios adicionales dieron como resultado la culminación de la presente invención. Además, se ha encontrado que la preparación sólida de la presente invención muestra propiedades de disolución superiores del compuesto (I), de una sal del mismo y del hidrocloreuro de metformina.

Por lo tanto, la presente invención se refiere a

- 40 [1] una preparación sólida que comprende la siguiente primera parte y la segunda parte:
- primera parte: una parte que comprende el compuesto (I) o una sal del mismo y que no contiene prácticamente hidrocloreuro de metformina, es decir, el contenido de hidrocloreuro de metformina es 0-3 partes en peso con relación a 100 partes en peso del total de la primera parte,
- 45 segunda parte: una parte que comprende hidrocloreuro de metformina y que no contiene prácticamente compuesto (I) y una sal del mismo, es decir, que el contenido del compuesto (I) o una sal del mismo es 0-0,5 partes en peso con relación a 100 partes en peso del total de la segunda parte,
- en donde el compuesto (I) o una sal del mismo, y el hidrocloreuro de metformina están físicamente separados entre sí en la misma;
- [2] la preparación sólida mencionada anteriormente [1], que comprende además un aditivo;
- 50 [3] la preparación sólida mencionada anteriormente [2], que comprende 0,5-200 mg aproximadamente del

- compuesto (I) o una sal del mismo, y de 0,1 aproximadamente a 2 g aproximadamente de hidrocloreto de metformina;
- 5 [4] la preparación sólida mencionada anteriormente [2], que comprende la primera parte con un diámetro más corto de no menos de 100 μm aproximadamente en al menos una parte, y con un diámetro más corto de no menos de 100 μm aproximadamente en al menos una parte;
- [5] la preparación sólida mencionada anteriormente [2], en donde la primera parte tiene un tamaño promedio de partícula de no menos de 75 μm aproximadamente, y la segunda parte tiene un tamaño promedio de partícula de no menos de 75 μm aproximadamente;
- 10 [6] la preparación sólida mencionada anteriormente [2], en donde el compuesto (I) o una sal del mismo es un benzoato del compuesto (I);
- [7] la preparación sólida mencionada anteriormente [2], que es un comprimido;
- [8] la preparación sólida mencionada anteriormente [2], en donde la primera parte y la segunda parte son gránulos o comprimidos;
- 15 [9] la preparación sólida mencionada anteriormente [8], que es una cápsula que comprende el gránulo antes mencionado o el comprimido antes mencionado;
- [10] la preparación sólida mencionada anteriormente [2], en donde la razón en peso del compuesto (I) o una sal del mismo contenido en la primera parte y de hidrocloreto de metformina contenido en la segunda parte es 1:5 - 1:400;
- [11] la preparación sólida mencionada anteriormente [2], en donde el aditivo son celulosas;
- 20 [12] una preparación sólida obtenida por moldeo por compresión de una mezcla de los siguientes gránulos primero y segundo:
- gránulo primero: un gránulo que comprende el compuesto (I) o una sal del mismo y que no contiene prácticamente hidrocloreto de metformina es decir, el contenido de hidrocloreto de metformina es 0-3 partes en peso con relación a 100 partes en peso del total de la primera parte,
- 25 gránulo segundo: un gránulo que comprende hidrocloreto de metformina y que no contiene prácticamente compuesto (I) y una sal del mismo, es decir, que el contenido del compuesto (I) o una sal del mismo sea de 0 - 0,5 partes en peso con relación a 100 partes en peso del total de la segunda parte,
- en donde el compuesto (I) o una sal del mismo, y el hidrocloreto de metformina se separan físicamente entre sí en la misma;
- [13] la preparación sólida mencionada anteriormente [12], en donde
- 30 la proporción del contenido del primer gránulo con un tamaño de partícula menor que 150 μm con relación a la cantidad total del gránulo primero es no menor que 20% aproximadamente en peso,
- la proporción del contenido del gránulo primero con un tamaño de partícula no menor que 250 μm con relación a la cantidad total del gránulo primero es no mayor que 50% aproximadamente en peso,
- 35 la proporción del contenido del gránulo segundo con un tamaño de partícula menor que 150 μm con relación a la cantidad total del gránulo segundo es no menor que 20% aproximadamente en peso, y
- la proporción del contenido del gránulo segundo con un tamaño de partícula no menor que 250 μm con relación a la cantidad total del gránulo segundo es no mayor que 50% aproximadamente en peso;
- [14] la preparación sólida mencionada anteriormente [12], en donde la razón en peso del compuesto (I) o una sal del mismo contenida en el gránulo primero a hidrocloreto de metformina contenido en el gránulo segundo es 1: 5 - 1: 400;
- 40 [15] una preparación sólida que comprende el siguiente núcleo y la siguiente capa:
- núcleo: a hidrocloreto de metformina comprende núcleo y que no contiene prácticamente compuesto (I) y una sal del mismo, es decir, que el contenido del compuesto (I) o una sal del mismo es 0-0,5 partes en peso con relación a 100 partes en peso del total de la segunda parte,
- 45 capa: una capa que comprende el compuesto (I) o una sal del mismo y que no contiene prácticamente hidrocloreto de metformina, es decir, que el contenido de hidrocloreto de metformina es 0-3 partes en peso con relación a 100 partes en peso del total de la primera parte,
- en donde el compuesto (I) o una sal del mismo, y el hidrocloreto de metformina están físicamente separados entre sí

en la misma;

[16] una preparación sólida que comprende el núcleo y la capa siguientes:

5 núcleo: un núcleo que comprende el compuesto (I) o una sal del mismo y que no contiene prácticamente hidrocloreto de metformina es decir, el contenido de hidrocloreto de metformina es 0-3 partes en peso con relación a 100 partes en peso del total de la primera parte,

capa: una capa que comprende hidrocloreto de metformina y que no contiene prácticamente compuesto (I) y una sal del mismo, es decir, que el contenido del compuesto (I) o una sal del mismo es 0-0,5 partes en peso con relación a 100 partes en peso del total de la segunda parte,

10 en donde el compuesto (I) o una sal del mismo, y el hidrocloreto de metformina están físicamente separados entre sí en la misma;

[17] la preparación sólida mencionada anteriormente [15] o [16], que comprende además una capa intermedia entre el núcleo antes mencionado y la capa mencionada anteriormente;

[18] la preparación sólida mencionada anteriormente [15] o [16], en donde la capa mencionada está formada por recubrimiento por pulverización;

15 [19] la preparación sólida mencionada anteriormente [15] o [16], en donde la capa mencionada está formada por compresión;

[20] una preparación sólida que comprende la siguiente primera capa y la segunda capa:

20 primera capa: una capa que comprende el compuesto (I) o una sal del mismo y que no contiene prácticamente hidrocloreto de metformina, es decir, el contenido de hidrocloreto de metformina es 0-3 partes en peso con relación a 100 partes en peso del total de la primera parte,

segunda capa: una capa que comprende hidrocloreto de metformina y que no contiene prácticamente compuesto (I) y una sal del mismo, es decir, que el contenido del compuesto (I) o una sal del mismo es 0-0,5 partes en peso con relación a 100 partes en peso del total de la segunda parte,

25 en donde el compuesto (I) o una sal del mismo, y el hidrocloreto de metformina están físicamente separados entre sí en la misma;

[21] la preparación sólida mencionada anteriormente [20], que comprende además una capa intermedia entre la primera capa antes mencionada y la segunda capa antes mencionada;

30 [22] una preparación sólida que comprende el compuesto (I) o una sal del mismo, y el hidrocloreto de metformina, que presenta una relación de cada área máxima definida a continuación, de las sustancias relacionadas RS1 a RS6 definidas a continuación, no mayor que 0,5%, por análisis de cromatografía líquida de alta resolución, en las siguientes condiciones después de un mes de conservación a 40°C de temperatura; a una humedad de 22% de humedad relativa, 33% de HR, 44% de HR o 57% de HR; estado abierto:

[las condiciones del análisis de cromatografía líquida de alta resolución]

(1) columna: Zorbax SB-CN, 5 µm, diámetro interior 4,6 mm x 25 cm (fabricada por Agilent)

35 (2) fase móvil:

fase móvil A: agua purificada/acetronitrilo/ácido trifluoroacético = 1900/100/1 (relación en volumen)

fase móvil B: agua purificada/acetronitrilo/ácido trifluoroacético = 100/1900/1 (relación en volumen)

(3) programa de gradiente de elución:

de 0 min a 30 min: 99/1 (fase móvil A/fase móvil B) a 75/25 (fase móvil A/fase móvil B)

40 de 30 min a 50 min: de 75/25 (fase móvil A/fase móvil B) a 10/90 (fase móvil A/fase móvil B)

de 50 min a 51 min: de 10/90 (fase móvil A/fase móvil B) a 99/1 (fase móvil A/fase móvil B)

de 51 min a 60 min: de 99/1 (fase móvil A/ fase móvil B) (constante)

(4) velocidad de flujo: 1 ml/min

(5) detector: UV 278 nm

45 (6) temperatura de la muestra: de 3°C aproximadamente a 10°C aproximadamente

(7) temperatura de columna: de 20°C aproximadamente a 30°C aproximadamente

[sustancias relacionadas RS1 a RS6]

5 las sustancias relacionadas RS1 - RS6 se derivan a partir del compuesto (I) o una sal del mismo, y muestran un tiempo de elución relativo de $0,60 \pm 10\%$, $1,08 \pm 10\%$, $1,30 \pm 10\%$, $1,49 \pm 10\%$, $1,52 \pm 10\%$ y $1,62 \pm 10\%$, respectivamente, cuando el tiempo de elución del compuesto (I) es 1,00, por análisis de cromatografía líquida de alta resolución en las condiciones antes mencionadas,

[relación del área máxima]

10 la relación del área máxima muestra la proporción de cada área máxima con relación al área máxima para un contenido estimado del compuesto (I) de 100, en un cromatógrafo, por análisis de cromatografía líquida de alta resolución en las condiciones antes mencionadas;

[23] una preparación sólida que comprende el compuesto (I) o una sal del mismo, y el hidrocloreto de metformina, en donde el compuesto (I) o una sal del mismo está físicamente separado del hidrocloreto de metformina;

[24] una preparación sólida de cualquiera de los anteriormente mencionados [1] a [23], que es un fármaco profiláctico o terapéutico para la diabetes o la obesidad;

15 [25] un método para estabilizar el compuesto (I) o una sal del mismo en una preparación sólida que comprende el compuesto (I) o una sal del mismo, hidrocloreto de metformina y un aditivo, que comprende separar físicamente el compuesto (I) o una sal del mismo del hidrocloreto de metformina con el aditivo;

[26] un método para producir una preparación sólida, que comprende una etapa que consiste en mezclar los gránulos primero y segundo descritos a continuación y el aditivo, y moldear por compresión la mezcla:

20 gránulo primero: un gránulo que comprende el compuesto (I) o una sal del mismo y 0-3 partes en peso de hidrocloreto de metformina con relación a 100 partes en peso del total de la primera parte

gránulo segundo: un gránulo que comprende hidrocloreto de metformina y 0-0,5 partes en peso de el compuesto (I) o una sal del mismo con relación a 100 partes en peso del total de la segunda parte,

25 en donde el compuesto (I) o una sal del mismo y el hidrocloreto de metformina están separados físicamente entre sí en la misma.

Efecto de la invención

La preparación sólida de la presente invención es útil como un fármaco terapéutico para la diabetes y similares, y superior en la estabilidad de conservación y la propiedad de disolución del compuesto (I), una sal del mismo y el hidrocloreto de metformina.

30 Breve descripción de los dibujos

Fig. 1 es un cromatograma de HPLC.

Fig. 2 es un gráfico que muestra la velocidad de disolución del Ejemplo de Producción 11.

Descripción detallada de la invención

La preparación sólida de la presente invención se explica en detalle a continuación.

35 Las partes primera y segunda de la preparación sólida de la presente invención se refieren componentes que pueden estar presentes cada uno como una composición independiente.

40 En la preparación sólida de la presente invención, el compuesto (I) y una sal del mismo están cada uno separado físicamente del hidrocloreto de metformina. En la presente invención, "separado físicamente" significa que se inhibe en contacto del compuesto (I) y una sal del mismo con el hidrocloreto de metformina, y no significa necesariamente una separación completa de los mismos entre sí.

En otras palabras, la preparación sólida de la presente invención contiene la primera parte y la segunda parte descritas a continuación:

primera parte: una parte que comprende el compuesto (I) o una sal del mismo y que no contiene prácticamente hidrocloreto de metformina

45 segunda parte: una parte que comprende hidrocloreto de metformina y que no contiene prácticamente compuesto (I) y una sal del mismo

(1) primera parte

La primera parte en la presente invención es una parte (o una composición farmacéutica) que comprende el compuesto (I) o una sal del mismo y que no contiene prácticamente hidrocloreto de metformina.

5 La expresión "que no contiene prácticamente hidrocloreto de metformina" significa que el contenido de hidrocloreto de metformina es preferentemente 0-1 partes en peso, con relación a 100 partes en peso del total de la primera parte en la presente invención.

Ejemplos de una sal del compuesto (I) incluyen una sal farmacológicamente aceptable, tal como sales con ácidos inorgánicos, sales con ácidos orgánicos, sales con aminoácidos básicos o ácidos y similares.

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

Los ejemplos de las sales con ácidos orgánicos incluyen sales con ácido benzoico, ácido fórmico, ácido acético, ácido trifluoroacético, ácido fumárico, ácido oxálico, ácido tartárico, ácido maleico, ácido cítrico, ácido succínico, ácido málico, ácido metanosulfónico, ácido bencenosulfónico, ácido p-toluenosulfónico y similares.

15 Los ejemplos de las sales con aminoácidos básicos incluyen sales con arginina, lisina, ornitina y similares, y los ejemplos de las sales con aminoácidos ácidos incluyen sales con ácido aspártico, ácido glutámico y similares.

Los ejemplos preferidos de las sales del compuesto (I) incluyen sales con ácido benzoico, ácido trifluoroacético, ácido p-toluenosulfónico, y similares, con preferencia una sal con ácido benzoico.

20 El compuesto (I) o una sal del mismo es preferentemente un benzoato del compuesto (I), trifluoroacetato del compuesto (I), p-toluenosulfonato del compuesto (I) o hidrocloreto del compuesto (I), más preferentemente un benzoato del compuesto (I) (algunas veces abreviado como compuesto (IA) en la presente memoria).

El contenido del compuesto (I) o una sal del mismo se encuentra, como compuesto (I) (es decir, en forma libre), preferiblemente 0,1-90 partes en peso, más preferiblemente 0,5-80 partes en peso, aún más preferiblemente 1-70 partes en peso, particularmente preferiblemente 2-50 partes en peso, con relación a 100 partes en peso del total de la primera parte, en la presente invención.

25 La primera parte mencionada anteriormente puede tener cualquier forma o tamaño siempre que pueda formar una preparación sólida junto con la segunda parte mencionada a continuación, y puede ser administrada (preferiblemente administrado por vía oral) a organismos vivos.

30 Además, la primera parte puede tener cualquier estructura interior, y el interior puede ser uniforme o no uniforme. La forma de la primera parte puede ser, por ejemplo, una parte de un comprimido, o un gránulo o comprimido físicamente independiente.

35 Considerando la estabilidad de conservación, la preparación sólida de la presente invención contiene preferiblemente, en una parte por lo menos, la primera parte que tiene un diámetro más corto de no menos de 100 μm aproximadamente para separar físicamente el compuesto (I) y una sal del mismo del hidrocloreto de metformina. Si bien el límite superior del diámetro más corto no está particularmente limitado, por lo general no es mayor que 2 mm aproximadamente, para las formas de dosificación oral.

El diámetro más corto quiere decir el diámetro del eje más corto. Cuando la primera parte es un gránulo, por ejemplo, significa que es el diámetro del eje más corto del gránulo. El diámetro del eje corto se puede medir utilizando un microscopio y similares. El microscopio sólo requiere capacidad para medir tamaños del orden de 100 μm .

40 El diámetro más corto de la primera parte quiere decir el diámetro más corto de la primera parte contenida en una preparación sólida. Para una fácil medición, puede ser el diámetro más corto de la primera parte antes de constitución de la preparación sólida.

45 En cuanto a la estabilidad de conservación, la preparación sólida de la presente invención contiene preferiblemente una primera parte que tiene un tamaño promedio de partícula de no menos de 75 μm aproximadamente (preferiblemente no menor que 100 μm aproximadamente) para separar físicamente el compuesto (I) y una sal del mismo del hidrocloreto de metformina. Si bien el límite superior del tamaño promedio de partícula de la primera parte no está particularmente limitado, es generalmente no mayor que 1,5 mm para las formas de dosificación oral.

50 En la presente invención, el tamaño de partícula se mide mediante un método de tamizado (Powder - Theory and Application -, p 475, 1979, Maruzen.). El tamaño promedio de partícula se calcula en base a la abertura promedio del tamiz correspondiente y la distribución del peso de las partículas. Es decir, que se obtiene por promedio aritmético del producto de un promedio y cada peso.

En este caso, tamaño promedio de las partículas de la primera parte se refiere a un tamaño promedio de partícula

de la primera parte contenida en una preparación sólida. Para una fácil medición, puede ser un tamaño promedio de partícula de la primera parte antes de constitución de la preparación sólida.

5 La primera parte antes mencionada puede contener un aditivo utilizado convencionalmente en el campo de la preparación farmacéutica. Ejemplos del aditivo incluyen excipientes, disgregantes, aglutinantes, lubricantes, colorantes, reguladores de pH, tensioactivos, estabilizantes, acidulantes, saborizantes, agentes de deslizamiento, bases de recubrimiento, aditivos de recubrimiento y similares. Salvo que se indique en particular, estos aditivos se utilizan en cantidades convencionalmente empleadas en el campo de las preparaciones farmacéuticas.

La primera parte mencionada anteriormente se puede producir por un método conocido per se según la forma de dosificación de la preparación sólida de la presente invención.

10 Entre los ejemplos de excipientes preferibles se incluyen azúcares tales como lactosa, sacarosa, fructosa y glucosa; alcoholes de azúcar tales como eritritol, manitol, sorbitol, xilitol, maltitol y similares; almidones tales como almidón de maíz, almidón de patata, almidón de trigo, almidón de arroz, almidón parcialmente pregelatinizado, almidón pregelatinizado, almidón poroso y similares; celulosas tales como celulosa cristalina (por ejemplo, celulosa microcristalina), celulosa en polvo, hidroxipropilcelulosa poco sustituida y similares; fosfato de calcio anhidro, carbonato cálcico precipitado, silicato de calcio y similares. Entre estos son preferibles, el manitol, la celulosa cristalina y similares.

La cantidad del excipiente que se utiliza es preferiblemente 1-95 partes en peso, más preferiblemente 5-90 partes en peso, con relación a 100 partes en peso de la primera parte antes mencionada.

20 Los ejemplos preferibles del disgregante incluyen crospovidona, carboximetilcelulosa, carboximetilcelulosa de calcio, carboximetil almidón de sodio, croscarmelosa sódica, hidroxipropilcelulosa poco sustituida, almidón de hidroxipropilo y similares.

Cuando se utiliza el desintegrante, la cantidad a utilizar del mismo es preferiblemente de 0,1-30 partes en peso, más preferiblemente 1-20 partes en peso, todavía más preferiblemente 2-10 partes en peso, con relación a 100 partes en peso de la primera parte mencionada anteriormente.

25 Los ejemplos preferibles del aglomerantes incluyen celulosa cristalina (por ejemplo, celulosa cristalina), hidroxipropilcelulosa [por ejemplo, grados: L, SL, SL-T, SSL (nombre comercial); Nippon Soda Co., Ltd.], hidroxipropilmetilcelulosa [por ejemplo, Metolosa TC-5 (grados: MW, E, EW, R, RW) (nombre comercial); Shin-Etsu Chemical Co., Ltd.], polivinilpirrolidona, goma árabiga y similares. Entre estos son preferibles, la celulosa cristalina, la hidroxipropilcelulosa, la hidroxipropilmetilcelulosa, la polivinilpirrolidona y similares.

30 La cantidad del aglutinante que se utiliza es preferiblemente 0,1-40 partes en peso, más preferiblemente 0,5-30 partes en peso, aún más preferiblemente 1-20 partes en peso, con relación a 100 partes en peso de la primera parte mencionada anteriormente.

Los ejemplos preferidos del lubricante incluyen estearato de magnesio, estearato de calcio, talco, ésteres de sacarosa de ácidos grasos, estearilfumarato de sodio y similares.

35 Cuando se usa el lubricante, la cantidad a utilizar del mismo es preferiblemente 0,01-10 partes en peso, más preferiblemente 0,05-5 partes en peso, con relación a 100 partes en peso de la primera parte antes mencionada.

Los ejemplos preferibles de colorantes incluyen colorantes alimentarios tales como Food Color Yellow No. 5, Food Color Red No. 2, Food Color Blue No. 2 y similares, lacas alimentarias, óxido férrico, óxido férrico amarillo y similares.

40 Los ejemplos preferibles de reguladores de pH incluyen el ácido cítrico o una sal del mismo, ácido fosfórico o una sal del mismo, ácido carbónico o una sal del mismo, ácido tartárico o una sal del mismo, ácido fumárico o una sal del mismo, ácido acético o sal del mismo, aminoácido o una sal del mismo y similares.

Los ejemplos preferibles de tensioactivos incluyen lauril sulfato de sodio, polisorbato 80, polioxietileno(160) polioxipropil(30)glicol y similares.

45 Los ejemplos preferibles de estabilizadores incluyen tocoferol, edetato de tetrasodio, amida de ácido nicotínico, ciclodextrinas y similares.

Los ejemplos preferibles del acidulantes incluyen ácido ascórbico, ácido cítrico, ácido tartárico, ácido málico y similares.

Los ejemplos preferibles de saborizante incluyen mentol, aceite de menta, aceite de limón, vainillina y similares,

50 Los ejemplos preferibles de agentes de deslizamiento incluyen el ácido silícico anhidro ligero, dióxido de silicio hidratados y similares.

Los ejemplos preferibles de las bases de recubrimiento incluyen una base de revestimiento de azúcar, una base de recubrimiento por película acuosa, una base de recubrimiento por película entérica, una base de recubrimiento de película de liberación prolongada y similares.

5 Como base de recubrimiento de azúcar, se utiliza sacarosa. Además, se pueden usar en combinación con uno o más compuestos seleccionados entre talco, carbonato de calcio precipitado, gelatina, goma árabe, pululano, cera de carnauba y similares.

10 Los ejemplos bases de recubrimiento por película acuosa incluyen polímeros de celulosa tales como hidroxipropilcelulosa [por ejemplo, grados: L, SL, SL-T, SSL (nombre comercial); Nippon Soda Co., Ltd.], hidroxipropilmetilcelulosa [por ejemplo, MetoloseTC-5 (grados: MW, E, EW, R, RW) (nombre comercial); Shin-Etsu Chemical Co., Ltd.], hidroxietilcelulosa, metilhidroxietilcelulosa y similares; polímeros sintéticos tales como dietilamino acetato de polivinil acetal, copolímero de amino alquil metacrilato E [Eudragit E (nombre comercial)], polivinilpirrolidona y similares; polisacáridos tales como pululano y similares, y similares.

15 Los ejemplos de bases de recubrimiento por película entérica incluyen polímeros de celulosa tales como ftalato de hidroxipropilmetilcelulosa, acetato succinato de hidroxipropilmetilcelulosa, carboximetilcelulosa, ftalato de acetato de celulosa y similares; polímeros de ácido acrílico tales como copolímero de ácido metacrílico L [Eudragit L (nombre comercial)], copolímero LD de ácido metacrílico [Eudragit L-30D55 (nombre comercial)], copolímero de ácido metacrílico S [Eudragit S (nombre comercial)] y similares; sustancias de origen natural tales como goma laca y similares; y similares.

20 Los ejemplos de bases de recubrimiento de película de liberación prolongada incluyen polímeros de celulosa tales como etilcelulosa y similares; polímeros de ácido acrílico tales como copolímero RS de metacrilato de aminoalquilo [Eudragit RS (nombre comercial)], acrilato de etilo · suspensión de copolímero de metilo ácido metacrílico [Eudragit NE (nombre comercial)] y similares; y similares.

25 Los ejemplos preferibles del aditivo de revestimiento incluyen agentes protectores de la luz y/o colorantes tales como dióxido de titanio, talco, óxido férrico, óxido férrico amarillo y similares; dispersantes tales como polietilenglicol [por ejemplo, macrogol 6000 (nombre comercial)], citrato de trietilo, aceite de ricino, polisorbatos y similares; ácidos orgánicos tales como ácido cítrico, ácido tartárico, ácido málico, ácido ascórbico y similares; azúcares y alcoholes de azúcares tales como lactosa, manitol y similares; y similares.

El aditivo mencionado anteriormente puede ser una mezcla de dos o más clases en una relación apropiada.

30 La primera parte mencionada anteriormente se refiere preferentemente a una parte que contiene el compuesto (I) o una sal del mismo (preferiblemente un benzoato del compuesto (I)); un excipiente (preferiblemente manitol, y celulosas (más preferentemente celulosa cristalina)); y un aglutinante (con preferencia hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, polivinilpirrolidona).

(2) segunda parte

35 La segunda parte en la presente invención es una parte (composición farmacéutica) que comprende hidrocloreto de metformina y que no contiene prácticamente compuesto (I) y una sal del mismo.

Por la expresión "que no contiene prácticamente compuesto (I) o una sal del mismo" se entiende que el contenido del compuesto (I) o una sal del mismo es preferiblemente 0-0,5 partes en peso, más preferiblemente 0-0,1 partes en peso, con relación con 100 partes en peso del total de la segunda parte en la presente invención.

40 El contenido del hidrocloreto de metformina es preferiblemente 10-99 partes en peso, más preferiblemente 20-98 partes en peso, aún más preferiblemente 30-95 partes en peso, con relación a 100 partes en peso de la segunda parte antes mencionada.

45 La segunda parte mencionada anteriormente puede tener cualquier forma o tamaño siempre que pueda formar una preparación sólida junto con la primera parte antes mencionada, y puede ser administrada (preferiblemente administrado por vía oral) a organismos vivos. La forma de la segunda parte puede ser, por ejemplo, parte de un comprimido, o un gránulo o comprimido físicamente independiente.

Además, la segunda parte puede tener cualquier estructura en el interior, y el interior puede ser uniforme o no uniforme.

50 Considerando la estabilidad de conservación, la preparación sólida de la presente invención contiene preferiblemente, en una parte por lo menos, que tiene un diámetro más corto de no menos de 100 μm aproximadamente para separar físicamente el compuesto (I) y una sal del mismo del hidrocloreto de metformina. Si bien el límite superior del diámetro más corto no está particularmente limitado, por lo general no es mayor que 2 mm aproximadamente, para las formas de dosificación oral.

El diámetro más corto quiere decir el diámetro del eje más corto. Cuando la segunda parte es un gránulo, por ejemplo, significa que es el diámetro del eje más corto del gránulo. El diámetro del eje corto se puede medir

utilizando un microscopio y similares. El microscopio sólo requiere capacidad para medir tamaños del orden de 100 μm .

5 El diámetro más corto de la segunda parte quiere decir el diámetro más corto de la primera parte contenida en una preparación sólida. Para una fácil medición, puede ser el diámetro más corto de la segunda parte antes de constitución de la preparación sólida.

10 En cuanto a la estabilidad de conservación, la preparación sólida de la presente invención contiene preferiblemente una segunda parte que tiene un tamaño promedio de partícula no menor que 75 μm aproximadamente (preferiblemente no menor que 100 μm aproximadamente) para separar físicamente el compuesto (I) y una sal del mismo del hidrocloreuro de metformina. Si bien el límite superior del tamaño promedio de partícula de la segunda parte no está particularmente limitado, es generalmente no mayor que 1,5 mm para las formas de dosificación oral.

El cálculo del tamaño de las partículas de la segunda parte y del tamaño promedio de las partículas se define como en la primera parte.

15 En este caso, el tamaño promedio de las partículas de la segunda parte se refiere al tamaño promedio de las partículas de la segunda parte contenida en una preparación sólida. Para una fácil medición, puede ser el tamaño promedio de partícula de la segunda parte antes de la constitución de la preparación sólida.

La segunda parte antes mencionada puede contener un aditivo utilizado convencionalmente en el campo de las preparaciones farmacéuticas y se puede producir de acuerdo con métodos conocidos. Se pueden emplear como aditivos, los mencionados anteriormente para la primera parte. Salvo que se indique específicamente, estos aditivos se utilizan en la cantidad convencionalmente utilizada en el sector de las preparaciones farmacéuticas.

20 La segunda parte antes mencionada se puede producir mediante un método conocido per se de acuerdo con la forma de dosificación de la preparación sólida de la presente invención.

La cantidad de excipiente que se utiliza como aditivo para la segunda parte es preferiblemente 1-90 partes en peso, más preferiblemente 3-80 partes en peso, aún más preferiblemente 5-70 partes en peso, con relación a 100 partes en peso de la segunda parte antes mencionada.

25 Cuando se utiliza un disgregante como un aditivo para la segunda parte, la cantidad a utilizar del mismo es preferiblemente 0,1-30 partes en peso, más preferiblemente 1-20 partes en peso, aún más preferiblemente 2-10 partes en peso, con relación a 100 partes en peso de la segunda parte antes mencionada.

30 La cantidad del aglutinante que se utiliza como aditivo para la segunda parte es preferiblemente 0,1-30 partes en peso, más preferiblemente 0,5-20 partes en peso, aún más preferiblemente 1-10 partes en peso, con relación a 100 partes en peso de la segunda parte antes mencionada.

Cuando se utiliza el lubricante como aditivo para la segunda parte, la cantidad a utilizar del mismo es preferiblemente 0,01-10 partes en peso, más preferiblemente 0,05-5 partes en peso, con relación a 100 partes en peso de la segunda parte antes mencionada.

35 La cantidad de otros aditivos que se utilizan en la segunda parte es la cantidad utilizada convencionalmente en el campo de las preparaciones farmacéuticas.

La segunda parte antes mencionada es preferentemente una parte que contiene hidrocloreuro de metformina; un excipiente (celulosas preferiblemente (más preferiblemente celulosa cristalina)); y un aglutinante (preferiblemente polivinilpirrolidona).

40 La razón en peso del contenido (segunda/primer parte) de la primera parte y de la segunda parte en la preparación sólida de la presente invención es preferiblemente de 0,01-100, más preferiblemente de 0,5-80, aún más preferiblemente de 2-40.

45 La razón en peso del contenido del compuesto (I) o una sal del mismo contenida en la primera parte y el hidrocloreuro de metformina contenido en la segunda parte (compuesto (I) o sal: hidrocloreuro de metformina) en la preparación sólida de la presente invención es preferiblemente de 1:5-1:400, más preferiblemente de 1:15-1:300, aún más preferiblemente de 01:25-1: 200.

El compuesto (I) y la metformina pueden ser solvatos (por ejemplo, hidratos) o no solvatos (por ejemplo, no hidrato).

Además, el compuesto (I) se puede marcar con un isótopo (por ejemplo., ^3H , ^{14}C , ^{35}S , ^{125}I).

Asimismo, puede ser un convertidor de deuterio en donde ^1H se convierte en ^2H (D).

50 La primera parte y la segunda parte se pueden producir por un método conocido de acuerdo con las formas de las mismas o la forma de dosificación de la preparación sólida de la presente invención.

- Además, la preparación sólida de la presente invención puede tener una capa intermedia inactiva entre la primera parte y la segunda parte. La capa intermedia contiene, por ejemplo, la antes mencionada base de revestimiento y el aditivo de revestimiento. La capa intermedia contiene preferiblemente una base de revestimiento por película soluble en agua (preferiblemente hidroxipropilmetilcelulosa) y un agente protector de la luz y/o un colorante (preferiblemente talco).
- 5
- Cuando la preparación sólida de la presente invención tiene una capa intermedia, la capa intermedia se forma en una proporción preferiblemente de 0,1 a 500 partes en peso, más preferiblemente 1 - 100 partes en peso, aún más preferiblemente 10 - 50 partes en peso, con relación a 100 partes en peso de la primera parte.
- Cuando la preparación sólida de la presente invención tiene una capa intermedia de este tipo, la influencia adversa (disminución de almacenamiento o de la estabilidad química, como la descomposición con el tiempo de los ingredientes activos, la disminución de la actividad y similares, la disminución de la estabilidad de la disolución, como los cambios en el tiempo del patrón de disolución del ingrediente activo y similares, y similares) causada por la interacción de los ingredientes activos se puede suprimir de manera más eficaz.
- 10
- También, se puede añadir además, un aditivo utilizado convencionalmente en el campo farmacéutico después de la mezcla de la primera parte y de la segunda parte.
- 15
- Las realizaciones específicas de la preparación sólida de la presente invención incluyen
- [I] comprimido
- [1] Una preparación sólida obtenida mediante moldeo por compresión de una mezcla de la siguiente gránulo primero y gránulo segundo (algunas veces abreviado como comprimido moldeado por compresión en la presente memoria)
- 20 gránulo primero: un gránulo que comprende el compuesto (I) o una sal del mismo y que no contiene prácticamente hidrocloreuro de metformina
- gránulo segundo: un gránulo que comprende hidrocloreuro de metformina y que no contiene prácticamente compuesto (I) y una sal del mismo.
- Para facilitar la mezcla, es preferible que
- 25 la proporción del contenido del primer gránulo con un tamaño de partícula menor que 150 μm con relación a la cantidad total del gránulo primero sea no menor que 20% en peso aproximadamente,
- la proporción del contenido del primer gránulo con un tamaño de partícula de no menor que 250 μm con relación a la cantidad total del gránulo primero sea no mayor que 50% en peso aproximadamente,
- 30 la proporción del contenido de la gránulos segundo con un tamaño de partícula menor que 150 μm con relación a la cantidad total de la gránulo segundo sea no menor que 20% en peso aproximadamente, y
- la proporción del contenido del gránulo segundo con un tamaño de partícula no menor que 250 μm con relación a la cantidad total de la gránulo segundo sea no mayor que 50% en peso aproximadamente.
- La razón en peso del compuesto (I) o una sal del mismo contenido en la primera hidrocloreuro de gránulo y metformina contenida en el gránulo segundo (compuesto (I) o una sal: hidrocloreuro de metformina) es preferiblemente de 1: 5 - 1: 400, más preferiblemente 1:15 - 1: 250, aún más preferiblemente 1:25 - 1: 125.
- 35
- La razón en peso de cada tamaño de partícula puede determinarse mediante tamizado de gránulos (50 g aproximadamente) usando una malla 30 (abertura de 500 μm), malla 42 (abertura de 355 μm), malla 60 (abertura de 250 μm), o malla 100 (abertura 150 m), y midiendo el peso de los gránulos restantes en cada tamiz y el peso de los gránulos que pasan a través de un tamiz de malla 100.
- 40 [2] Una preparación sólida que comprende el siguiente núcleo y la capa (algunas veces abreviado como "comprimido recubierto (A)" en la presente memoria)
- núcleo: un núcleo que comprende hidrocloreuro de metformina y que no contiene prácticamente compuesto (I) y una sal del mismo (algunas veces abreviado como "núcleo interno compuesto por la segunda parte" en la presente memoria)
- 45 capa: una capa que comprende el compuesto (I) o una sal del mismo y que no contiene prácticamente el hidrocloreuro de metformina (algunas veces abreviado como "capa externa compuesta de la primera parte" en la presente memoria)
- [3] Una preparación sólida que comprende el siguiente núcleo y la capa (algunas veces abreviado como "comprimido recubierto (B)" en la presente memoria)
- 50 núcleo: un núcleo que comprende el compuesto (I) o una sal del mismo y que no contiene prácticamente

hidrocloruro de metformina (algunas veces abreviado como "núcleo interno compuesto por la primera parte" en la presente memoria)

5 capa: una capa que comprende hidrocloruro de metformina y que no contiene prácticamente compuesto (I) y una sal del mismo (algunas veces abreviado como "capa externa compuesta de la segunda parte" en la presente memoria);

[4] Una preparación sólida que comprende la siguiente primera capa y la segunda capa (algunas veces abreviado como "comprimido multicapa" de la presente invención en la presente memoria)

primera capa: una capa que comprende el compuesto (I) o una sal del mismo y que no contiene prácticamente hidrocloruro de metformina

10 segunda capa: una capa que comprende hidrocloruro de metformina y que no contiene prácticamente compuesto (I) y una sal del mismo; [II] una cápsula que comprende la primera parte y la segunda parte, que son un gránulo o un comprimido (algunas veces abreviado como una cápsula de la presente invención);

[III] Una bolsa de polvos que comprende la primera parte y la segunda parte, que son un gránulo o un comprimido (algunas veces abreviado como la bolsa de polvo de la presente invención) puede ser un ejemplo.

15 El comprimido moldeado por compresión de la presente invención se puede producir, por ejemplo, según la siguiente etapa de producción.

(1) El compuesto (I) o una sal del mismo se granula con un aditivo según sea necesario, y se seca, tamiza y equivalentes según sea necesario para dar el gránulo primero. El aditivo es preferiblemente un excipiente (preferiblemente manitol y celulosas (más preferentemente celulosa cristalina)); un aglutinante (preferiblemente polivinilpirrolidona) y similares.

El gránulo primero puede ser producido preferiblemente por la siguiente etapa de producción.

20 El compuesto (I) o una sal del mismo (preferiblemente benzoato del compuesto (I)), y un excipiente (preferiblemente manitol y celulosas (más preferentemente celulosa cristalina)) se granulan utilizando un líquido de dispersión de un aglutinante (con preferencia la polivinilpirrolidona) en un disolvente (por ejemplo, agua, acetona, alcohol etílico, alcohol propílico, y una mezcla de estos en una relación apropiada; preferiblemente agua).

En la presente memoria, el líquido de dispersión puede ser cualquier disolución o suspensión, y el "líquido de dispersión" en la presente memoria incluye tanto la disolución como suspensión.

(2) Por otra parte, el hidrocloruro de metformina se granula con un aditivo como sea necesario, y se seca, se tamiza y similares según sea necesario para dar el gránulo segundo. El aditivo es preferiblemente un excipiente (preferiblemente celulosas (más preferentemente celulosa cristalina)); un aglutinante (preferiblemente polivinilpirrolidona) y similares.

El gránulo segundo puede ser producido preferiblemente por la siguiente etapa de producción.

35 El hidrocloruro de metformina; y un excipiente (preferiblemente celulosa (más preferentemente celulosa cristalina)) se granulan utilizando un líquido de dispersión de un aglutinante (con preferencia la polivinilpirrolidona) en un disolvente (por ejemplo, agua, acetona, alcohol etílico, alcohol propílico, y una mezcla de estos en la relación apropiada, preferentemente agua).

(3) Los gránulos primero y segundo obtenidos se mezclan con un aditivo adicional según sea necesario. Dicho aditivo es preferiblemente un excipiente (preferiblemente celulosas (celulosa cristalina, celulosa en polvo, hidroxipropilcelulosa de baja sustitución), más preferiblemente celulosa cristalina [por ejemplo, CEOLUS KG802, CEOLUS KG-1000, CEOLUS PH-F20 (nombre comercial); Asahi Kasei Corporation]); y un aglutinante (preferiblemente polivinilpirrolidona), un desintegrante (preferentemente crospovidona [por ejemplo, Kollidon CL, Kollidon CL-F, Kollidon CL-SF (nombre comercial); BASF]), y un lubricante (de preferencia estearato de magnesio) y similares.

45 A la vista de la dureza del comprimido y de las propiedades de disolución, el excipiente es preferiblemente CEOLUS KG-1000 y el disgregante es preferiblemente Kollidon CL-F.

(4) La mezcla obtenida se moldea por compresión.

El comprimido recubierto (A) de la presente invención se puede producir, por ejemplo, por las siguientes etapas de producción.

50 El núcleo interno realizado con la segunda parte se puede producir, por ejemplo, por granulación de hidrocloruro de metformina junto con, en caso necesario, un aditivo. Después de la granulación, puede realizarse una operación tal como el secado, el calibrado, y equivalentes según sea necesario.

El aditivo es preferiblemente un excipiente (con preferencia celulosa cristalina); un aglutinante (preferiblemente polivinilpirrolidona), un desintegrante (preferentemente crospovidona), un lubricante (con preferencia estearato de magnesio) y similares.

5 El núcleo interno realizado con la segunda parte mencionada anteriormente se puede producir preferiblemente mediante las siguientes etapas de producción.

(1) hidrocioruro de metformina; el excipiente (preferiblemente celulosa cristalina) se granula usando un líquido de dispersión de un aglutinante (con preferencia la polivinilpirrolidona) en un disolvente (por ejemplo, agua, acetona, alcohol etílico, alcohol propílico, y una mezcla de estos en una relación apropiada; preferentemente agua).

10 (2) El producto granulado obtenido se seca y se tamiza, y se mezclan el gránulo obtenido y un excipiente (con preferencia celulosa cristalina), un desintegrante (preferentemente crospovidona) y un lubricante (de preferencia estearato de magnesio).

(3) La mezcla obtenida se moldea por compresión.

15 Por otro lado, la capa externa realizada con la primera parte se puede producir, por ejemplo, mediante el recubrimiento del compuesto (I) o de una sal del mismo (preferiblemente benzoato del compuesto (I)) junto con, cuando sea necesario, un aditivo para la primera parte antes mencionada.

El recubrimiento se puede realizar, por ejemplo, mediante moldeo por compresión, recubrimiento y similares. El aditivo es preferiblemente un excipiente (preferiblemente manitol) y un aglutinante (con preferencia hidroxipropilcelulosa) y similares.

20 La capa externa mencionada anteriormente realizada con la primera parte se puede producir preferiblemente de acuerdo con las siguientes etapas de producción.

El núcleo interno realizado con la segunda parte se recubre con un líquido de dispersión del compuesto (I) o una sal del mismo (preferiblemente benzoato del compuesto (I)), un excipiente (preferiblemente manitol) y un aglutinante (con preferencia hidroxipropilcelulosa) en un disolvente (por ejemplo, agua, acetona, alcohol etílico, alcohol propílico, y una mezcla de estos en una relación apropiada; preferiblemente agua).

25 Durante la producción de comprimido recubierto (A), es preferible formar una capa intermedia inactiva entre el núcleo interno y la capa externa para evitar el contacto directo de ellos. La capa intermedia contiene, por ejemplo, la base de recubrimiento mencionada anteriormente y un aditivo de revestimiento. La capa intermedia contiene preferiblemente una base de recubrimiento de película acuosa (preferiblemente hidroxipropilmetilcelulosa) y el agente de protección contra la luz y/o un colorante (preferiblemente talco).

30 En el comprimido recubierto antes mencionado (A), la capa externa esta formada por una proporción de preferiblemente 0,1-100 partes en peso, más preferiblemente 1-50 partes en peso, aún más preferiblemente 3-30 partes en peso, con relación a 100 partes en peso del núcleo interno.

35 En el comprimido recubierto antes mencionado (A), por otra parte, la capa intermedia esta formada por una proporción de preferiblemente 0,1-30 partes en peso, más preferiblemente 0,5-20 partes en peso, aún más preferiblemente 1-5 partes en peso, con relación a 100 partes en peso del núcleo interno.

El comprimido recubierto anteriormente mencionado (B) se puede producir de la misma manera que el comprimido recubierto (A) excepto que la primera parte se usa como núcleo interno y la segunda parte se utiliza como capa exterior.

40 En el comprimido antes mencionada recubierto (B), la capa externa se forma en una proporción preferiblemente 1-300 partes en peso, más preferiblemente 5-200 partes en peso, aún más preferiblemente 10-80 partes en peso, con relación a 100 partes en peso del núcleo interno.

El comprimido múltiplecapa de la presente invención se puede producir, por ejemplo, de acuerdo con las siguientes etapas de producción.

45 (a) El compuesto (I) o una sal del mismo se mezcla con el aditivo mencionado anteriormente, según sea necesario y se granula si fuese necesario para producir la composición para la primera capa antes mencionada.

(b) El hidrocioruro de metformina se mezcla con el aditivo mencionado anteriormente, según sea necesario y se granula si fuese necesario para producir la composición para la segunda capa antes mencionada.

50 (c) Cuando se tiene que formar una capa intermedia inactiva entre la primera capa y la segunda capa para evitar el contacto directo entre las capas, los aditivos mencionados anteriormente, tales como excipiente, aglutinante y similares se mezclan según sea necesario, y se granula adicionalmente como necesaria para producir la composición para la capa intermedia.

(d) La composición de la primera capa, la composición de la capa intermedia cuando se desee, y la composición de la segunda capa se laminan y se moldean por compresión.

5 En el comprimido multicapa mencionado anteriormente, la segunda capa puede estar formada por una proporción preferiblemente 1-2000 partes en peso, más preferiblemente 5-1000 partes en peso, aún más preferiblemente 10-500 partes en peso, con relación a 100 partes en peso de la primera capa.

En el comprimido multicapa antes mencionado, por otra parte, la capa intermedia puede estar formada por una proporción preferiblemente 0,1-1000 partes en peso, más preferiblemente 1-500 partes en peso, aún más preferiblemente 10-300 partes por peso, con relación a 100 partes en peso de la primera capa.

10 Una cápsula de la presente invención puede producirse, por ejemplo, mediante el llenado de una cápsula (por ejemplo, cápsula de gelatina) con la mezcla antes mencionada del gránulo primero y del gránulo segundo, el comprimido moldeado por compresión mencionado anteriormente, el comprimido recubierto (A) o (B) antes mencionado, o el comprimido multicapa antes mencionado.

Los ejemplos particularmente preferibles de la preparación sólida de la presente invención incluyen los comprimidos moldeados por compresión mencionados anteriormente.

15 Además, las preparaciones de revestimiento de película producidas por recubrimiento de película del comprimido moldeado por compresión mencionado anteriormente, los comprimidos recubiertos (A) o (B) antes mencionados, y los comprimidos multicapa antes mencionados con la base de recubrimiento antes mencionada y los aditivos de recubrimiento, también se incluyen en la preparación sólida de la presente invención.

20 Además, la preparación sólida de la presente invención puede estar estampada o impresa con letras para su distinción, o tener una línea de separación para dividir el comprimido.

Teniendo en cuenta aspectos como su fácil administración, la solidez de la preparación y similares, la preparación sólida de la presente invención esta preferentemente recubierto con una película.

25 Operaciones tales como la mezcla, el moldeo por compresión, el recubrimiento y similares, en la etapa de producción antes mencionada, se llevan a cabo de acuerdo con un método utilizado convencionalmente en el campo técnico de las preparaciones farmacéuticas.

Se realiza la mezcla, por ejemplo, utilizando un mezclador tal como un mezclador de tipo V, un mezclador de tambor y similares; y una máquina de granulación, tal como un granulador mezclador de alta velocidad, un secador de granulación fluidificado, un granulador de extrusión, un compactador de rodillos y similares.

30 El moldeo por compresión se lleva a cabo, por ejemplo, usando una única máquina de comprimidos de punzón, una máquina rotatoria de formación de comprimidos, y similares.

Cuando se utilizan una máquina de comprimidos de punzón, una máquina rotatoria de formación de comprimidos y similares, se emplea preferiblemente una presión para la formación de los comprimidos generalmente de 1-35 kN/cm² (preferiblemente de 5-35 kN/cm²). Además, para evitar el decapado, se utiliza preferiblemente un troquel cónico.

35 El recubrimiento se lleva a cabo, por ejemplo, usando un aparato de revestimiento de película y similares.

La preparación sólida de la presente invención contiene preferiblemente de 0,5-200 mg aproximadamente del compuesto (I) o una sal del mismo, y de 0,1 aproximadamente a 2 g aproximadamente de hidrocloreto de metformina.

40 La preparación sólida de la presente invención contiene más preferiblemente de 1-100 mg aproximadamente de compuesto (I) o una sal del mismo, y de 0,5 aproximadamente a 1,5 g aproximadamente de hidrocloreto de metformina,

La preparación sólida de la presente invención se puede administrar de forma segura por vía oral o parenteral a un mamífero (por ejemplo, ratón, rata, conejo, gato, perro, bovino, caballo, mono, ser humano).

45 La preparación sólida de la presente invención y cada principio activo contenido en la preparación sólida son útiles para la profilaxis o el tratamiento de, por ejemplo, la diabetes [por ejemplo, diabetes tipo 1, diabetes tipo 2, diabetes tipo 1.5 (LADA (Diabetes latente autoinmune en adultos)), la diabetes gestacional, la diabetes por una alteración en la secreción de insulina, la diabetes por obesidad, la intolerancia a la glucosa (IGT), IFG (alteración de la glucosa en ayunas), IFG (alteración de la glucemia en ayunas)], complicaciones de la diabetes [por ejemplo, neuropatía, nefropatía, retinopatía, cataratas, macroangiopatía, la arteriosclerosis, la osteopenia, coma diabético hiperosmolar, infecciones (por ejemplo, la infección respiratoria, infección del tracto urinario, infecciones gastrointestinales, infecciones de los tejidos dérmicos blandos, infecciones de los miembros inferiores), gangrena diabética, xerostomía, hipoacusia, trastornos cerebrovasculares, la trastorno de la circulación periférica de la sangre], obesidad, hiperlipidemia (por ejemplo, hipertrigliceridemia, hipercolesterolemia, hyperLDL-colesterolemia, hypoHDL-

- colesteroemia, hiperlipemia postprandial), arteriosclerosis (por ejemplo, aterosclerosis), hipertensión, infarto de miocardio, angina de pecho, trastorno cerebrovascular (por ejemplo, infarto cerebral, apoplejía cerebral), síndrome de resistencia a la insulina, síndrome X, síndrome dismetabólico y similares. Además, la preparación sólida de la presente invención también es útil para la prevención secundaria de las diversas enfermedades mencionadas anteriormente (por ejemplo, la prevención secundaria de eventos cardiovasculares, como infarto de miocardio y similares) o la supresión de la progresión [por ejemplo, la supresión de la progresión de intolerancia a la glucosa para la diabetes; la supresión de la progresión de la diabetes a complicaciones de la diabetes (preferiblemente neuropatía diabética, nefropatía diabética, retinopatía diabética, arteriosclerosis)].
- 5
- 10 La dosis de la preparación sólida de la presente invención sólo necesita ser una cantidad eficaz del compuesto (I) y de metformina contenida en la preparación sólida.
- En la presente memoria, la cantidad eficaz del compuesto (I) o una sal del mismo es, por ejemplo, por lo general de 1-100 mg/día, preferentemente de 3-50 mg/día, de compuesto (I) para un adulto (peso corporal 60 kg).
- En el caso del hidrocloreto de metformina, la cantidad eficaz del mismo es generalmente de 50-5000 mg/día, preferentemente de 250-2550 mg/día, para un adulto (peso corporal 60 kg).
- 15 La frecuencia de administración de la preparación sólida de la presente invención para los mamíferos antes mencionados para un día es preferiblemente de 1-3 veces al día, más preferiblemente dos veces al día.
- Los ejemplos particularmente preferibles de la preparación sólida de la presente invención incluyen
- un comprimido moldeado por compresión que contiene 8,5 mg de un benzoato del compuesto (I) y 1.000 mg de hidrocloreto de metformina por comprimido;
- 20 un comprimido moldeado por compresión que contiene 8,5 mg de un benzoato del compuesto (I) y 500 mg de hidrocloreto de metformina por comprimido;
- un comprimido moldeado por compresión que contiene 17 mg de un benzoato del compuesto (I) y 500 mg de hidrocloreto de metformina por comprimido; y
- 25 un comprimido moldeado por compresión que contiene 17 mg de un benzoato del compuesto (I) y 1.000 mg de hidrocloreto de metformina por comprimido.
- Dado que la preparación sólida de la presente invención tiene una constitución en donde el compuesto (I) o una sal del mismo, y el hidrocloreto de metformina están físicamente separados entre sí, la estabilidad de conservación es superior. La preparación sólida de la presente invención preferiblemente presenta una relación de cada área máxima definida a continuación, de las sustancias relacionadas RS1 a RS6 definidas a continuación, no mayor que 0,5%, (más preferiblemente no mayor que 0,2%) por análisis de cromatografía líquida de alta resolución, en las siguientes condiciones después de un mes de conservación a 40°C de temperatura; a una humedad de 22% de humedad relativa, 33% de humedad relativa, 44% de humedad relativa o 57% de humedad relativa; estado abierto:
- 30 El análisis se puede realizar de acuerdo con el método descrito en el siguiente Ejemplo Experimental 1.
- [Condiciones del análisis de cromatografía líquida de alta resolución]
- 35 (1) columna: Zorbax SB-CN, 5 µm, diámetro interior 4,6 mm x 25 cm (fabricado por Agilent)
- (2) fase móvil:
- fase móvil A: agua purificada / acetonitrilo / ácido trifluoroacético = 1900/100/1 (relación de volumen)
- fase móvil B: agua purificada / acetonitrilo / ácido trifluoroacético = 100/1900/1 (relación de volumen)
- (3) Programa de gradiente de elución:
- 40 desde 0 min a 30 min: 99/1 (fase móvil A / fase móvil B) a 75/25 (fase móvil A / fase móvil B)
- de 30 min a 50 min: 75/25 (fase móvil A / fase móvil B) hasta 10/90 (fase móvil A / fase móvil B)
- de 50 min a 51 min: 10/90 (fase móvil A / fase móvil B) a 99/1 (fase móvil A / fase móvil B)
- de 51 min a 60 min: 99/1 (fase móvil A / fase móvil B) (constante)
- (4) Velocidad de flujo: 1 ml / min
- 45 (5) detector: UV 278 nm
- (6) temperatura de la muestra: 3 ° C aproximadamente a 10 ° C aproximadamente

(7) Temperatura de la columna: 20 ° C aproximadamente a 30 ° C aproximadamente

[Sustancias relacionadas RS1 - RS6]

5 En la presente memoria, las sustancias relacionadas RS1 - RS6 se derivan a partir del compuesto (I) o una sal del mismo, y muestran un tiempo de elución relativo de $0,60 \pm 10\%$, $1,08 \pm 10\%$, $1,30 \pm 10\%$, $1,49 \pm 10\%$, $1,52 \pm 10\%$ y $1,62 \pm 10\%$, respectivamente, cuando el tiempo de elución del compuesto (I) es 1,00, por análisis de cromatografía líquida de alta resolución en las condiciones antes mencionadas. Los máximos de estas sustancias no se ven en las pruebas de conservación de las preparaciones sólidas que contienen hidrocloreto de metformina y que no contienen compuesto (I) y una sal del mismo. Utilizando esto, se pueden identificar las sustancias relacionadas del compuesto (I).

10 En la presente memoria, se forma un intervalo de cambio ($\pm 10\%$) para cada tiempo de elución relativo de las sustancias relacionadas de compuesto (I), ya que el tiempo de elución varía dependiendo de las condiciones de medición, tales como la temperatura de la columna, diferencia del lote de la columna, la relación de constitución de la fase móvil y similares. Cuando se encuentra una variación en el tiempo de elución relativa de una sustancia relacionada, se encuentran también variaciones en el tiempo de elución relativo de las otras sustancias relacionadas. Sin embargo, el orden de elución de RS1 - 6 no cambia.

15 En un análisis de cromatografía líquida de alta resolución en las condiciones antes mencionadas, las sustancias relacionadas RS-1 - 6 y el compuesto (I) se eluyen en el orden siguiente, sustancia relacionada RS-1, compuesto (I), sustancia relacionada RS- 2, sustancia relacionada RS-3, sustancia relacionada RS-4, sustancia relacionada RS-5 y sustancia relacionada RS-6. La Fig. 1 muestra una realización de cromatógrafo analizado realmente. En el cromatograma de la Fig. 1, se pueden observar los máximos de la sustancia relacionada RS-1, ácido benzoico, el compuesto (I), sustancia relacionada RS-2, sustancia relacionada RS-3, sustancia relacionada RS-4, sustancia relacionada RS-5 y sustancia relacionada RS-6.

[Relación del área máxima]

25 La relación del área máxima muestra la relación entre cada área máxima con relación al área máxima para un contenido estimado del compuesto (I) de 100, en un cromatógrafo, por análisis de cromatografía líquida de alta resolución en las condiciones antes mencionadas,

30 En la presente memoria, el contenido estimado del compuesto (I) significa que el contenido del compuesto (I) estimado por un fabricante durante la producción de una preparación sólida. Es un contenido del compuesto (I) (a saber, una forma libre) calculado a partir del peso del compuesto (I) o una sal del mismo y el peso de los otros componentes. El contenido corresponde a la cantidad del ingrediente activo indicado en una etiqueta o un prospecto de un producto.

35 La preparación sólida de la presente invención y cada ingrediente activo contenido en la preparación sólida se puede utilizar en combinación con uno o más agentes farmacéuticos seleccionados de entre un agente terapéutico para la diabetes, un agente terapéutico para complicaciones diabéticas, un agente terapéutico para la hiperlipidemia, un agente antihipertensivo, un agente antiobesidad, un diurético, un agente antitrombótico y similares (en adelante abreviado algunas veces como una combinación de fármacos).

40 Los ejemplos del agente terapéutico para la diabetes incluyen preparaciones de insulina (por ejemplo, una preparación de insulina animal extraída del páncreas de bovino o porcino; una preparación de insulina humana sintetizada por ingeniería genética utilizando *Escherichia coli* o levadura; insulina de zinc; insulina protamina de zinc; un fragmento o derivado de insulina (por ejemplo, INS-1), una preparación oral de insulina), sensibilizadores de insulina (por ejemplo, pioglitazona o una sal de la misma (preferiblemente hidrocloreto), rosiglitazona o una sal de la misma (preferiblemente maleato), tesaglitazar, ragaglitazar, muraglitazar, edaglitazone, metaglidasen, naveglitazar, AMG-131, THR-0921), inhibidores de α -glucosidasa (por ejemplo, voglibosa, acarbosa, miglitol, emiglitato), biguanidas (por ejemplo, buformina o sales de la misma (por ejemplo, hidrocloreto, fumarato, succinato)), secretagogos de insulina [sulfonilurea (por ejemplo, tolbutamida, glibenclamida, gliclazida, clorpropamida, tolazamida, acetohexamida, glicopiramida, glimepirida, glipizida, glibuzol), repaglinida, nateglinida, mitiglinida o sales de hidrato de calcio de las mismas], inhibidores de dipeptidil peptidasa IV distintos del compuesto (I) (por ejemplo, vildagliptina, sitagliptina, saxagliptina, T-6666, TS-021), agonistas de β_3 (por ejemplo, AJ-9677), los agonistas de GPR40, agonistas del receptor de GLP-1 [por ejemplo, GLP-1, el agente de GLP-1MR, NN-2211, AC -2993 (exendina-4), BIM-51077, Aib(8,35)hGLP-1(7,37)NH₂, CJC-1131], agonistas de amilina (por ejemplo, pramlintida), inhibidores de la fosfatasa de la fosfotirosina (por ejemplo, vanadato de sodio), inhibidores de la gluconeogénesis (por ejemplo, inhibidor de la fosforilasa de glucógeno, inhibidor de la glucosa-6-fosfatasa, antagonistas del glucagón), inhibidores de SGLUT (cotransportador de sodio-glucosa) (por ejemplo, T-1095), inhibidores de la deshidrogenasa del hidroxisteroide-110 (por ejemplo, BVT-3498), adiponectina o agonistas de la misma, inhibidores de IKK (por ejemplo, AS-2868), fármacos que mejoran la resistencia a la leptina, agonistas del receptor de somatostatina, activadores de la glucoquinasa (por ejemplo, Ro-28-1675), GIP (péptido insulínico dependiente de glucosa) y similares.

Los ejemplos de los agentes terapéuticos para complicaciones diabéticas incluyen inhibidores de aldosa reductasa

- (por ejemplo, tolrestat, epalrestat, zenarestat, zopolrestat, minalrestat, fidarestat, CT-112), factores neurotróficos y cada vez más fármacos de los mismos (por ejemplo, NGF, NT-3, BDNF, agente promotor de la producción/secreción de la neurotrofina descrito en el documento WO01/14372 (por ejemplo, 4-(4-clorofenil)-2-(2-metil-1-imidazolil)5-[3-(2-metilfenoxi)propil]oxazol)), promotores de la regeneración nerviosa (por ejemplo, Y-128), inhibidores de PKC (por ejemplo, mesilato de ruboxistaurina), inhibidores de AGE (por ejemplo, ALT946, pimagedina, bromuro de N-phenacylthiazolium (ALT766), ALT-711, EXO-226, piridolina, piridoxamina), eliminadores de oxígeno activo (por ejemplo, ácido tióctico), vasodilatadores cerebrales (por ejemplo, tiapurida, mexiletina), agonistas de los receptores de la somatostatina (por ejemplo, BIM23190), e inhibidores de la quinasa-1 (ASK-1) reguladores de la señal de apoptosis.
- 5 Los ejemplos del agente terapéutico para la hiperlipidemia incluyen inhibidores de la reductasa de la HMG-CoA (por ejemplo, pravastatina, simvastatina, lovastatina, atorvastatina, fluvastatina, pitavastatina, rosuvastatina o sales de las mismas (por ejemplo, sal de sodio, sal de calcio)), inhibidores de la sintasa del escualeno (por ejemplo, el compuesto descrito en el documento WO 97/10224, por ejemplo, N-[[[(3R, 5S)-1-(3-acetoxi-2,2-dimetilpropil)-7-cloro-5-(2,3-dimetoxifenil)-2-oxo-1,2,3,5-tetrahidro-4,1-benzoxazepin-3-il]acetil]piperidina-4-ácido acético), los compuestos de fibrato (por ejemplo, bezafibrato, clofibrato, simfibrato, clinofibrato), inhibidores de ACAT (por ejemplo, avasimibe, eflucimibe), resinas de intercambio aniónico (por ejemplo, colestiramina), probucol, fármacos del ácido nicotínico (por ejemplo, nicomol, niceritrol), eicosapentanoato de etilo, fitosterol (por ejemplo, soisterol, γ -orizanól) y similares.
- 10 Los ejemplos del agente antihipertensivo incluyen inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (por ejemplo, captopril, enalapril, delapril), antagonistas del receptor de la angiotensina II (por ejemplo, cilexetilo de candesartán, losartán, eprosartán, valsartán, telmisartán, irbesartán, tasosartán, 1-[[2'-(2,5-dihidro-5-oxo-4H-1,2,4-oxadiazol-3-il)bifenil-4-il]metil]-2-etoxi-1H-benzimidazol-7-carboxílico), antagonistas del calcio (por ejemplo, manidipina, nifedipina, amlodipina, efonidipina, nicardipina), abridores del canal de potasio (por ejemplo, levromakalim, L-27152, AL 0671, NIP-121), clonidina y similares.
- 20 Los ejemplos de agentes antiobesidad incluyen agentes antiobesidad que actúan sobre el sistema nervioso central (por ejemplo, dexfenfluramina, fenfluramina, fentermina, sibutramina, anfepramona, dexanfetamina, mazindol, fenilpropanolamina, clobenzorex; antagonistas del receptor de MCH (por ejemplo, SB-568849; SNAP 7941; compuestos descritos en los documentos WO01/82925 y WO01/87834); antagonistas del neuropéptido Y (por ejemplo, CP-422935); antagonistas de los receptores de cannabinoides (por ejemplo, SR-141716, SR-147778); antagonista de grelina), inhibidores de la lipasa pancreática (por ejemplo, orlistat, cetilistat), agonistas de $\beta 3$ (por ejemplo, AJ-9677), péptidos anorexígenos (por ejemplo, leptina, CNTF (factor neurotrófico ciliar)), agonistas de la colecistoquinina (por ejemplo, lintitript, FPL-15849), elementos disuasorios de la alimentación (por ejemplo, P-57) y similares.
- 25 Los ejemplos de diuréticos incluyen derivados de xantina (por ejemplo, salicilato de teobromina de sodio, salicilato de teobromina de calcio), preparaciones de tiazida (por ejemplo, etiazida, ciclopentiazida, triclorometiazida, hidrocortiazida, hidroflumetiazida, bencilhidrocortiazida, penflutizida, politiazida, meticlotiazida), preparaciones de antialdosterónicos (por ejemplo, espironolactona, triamtereno), inhibidores de la anhidrasa carbónica (por ejemplo, acetazolamida), agentes de clorobenzenosulfonamida (por ejemplo, clortalidona, mefrusida, indapamida), azosemida, isosorbida, ácido etacrínico, piretanida, bumetanida, furosemida y similares.
- 30 Los ejemplos de agentes antitrombóticos incluyen heparinas (por ejemplo, heparina de sodio, heparina de calcio, dalteparina de sodio), warfarinas (por ejemplo, warfarina de potasio), fármacos anti-trombina (por ejemplo, aragatroban), agentes trombolíticos (por ejemplo, uroquinasa, tisokinase, alteplasa, nateplasa, monteplasa, pamiteplasa), inhibidores de la agregación plaquetaria (por ejemplo, hidrocloreuro de ticlopidina, cilostazol, eicosapentanoato de etilo, beraprost de sodio, hidrocloreuro de sarpogrelato) y similares.
- 40 De los fármacos de combinación mencionados anteriormente son preferibles los preparados de insulina, los inhibidores de la α -glucosidasa (preferiblemente voglibosa, acarbosa), biguanidas (preferiblemente hidrocloreuro de buformina), sulfonilureas (preferiblemente glimepirida) y similares.
- 45 Cuando la preparación sólida de la presente invención y un fármaco concomitante se utilizan en combinación, el tiempo de administración de estos no está limitado, y la preparación sólida de la presente invención y el fármaco de combinación se puede administrar simultáneamente a un sujeto de administración, o se puede administrar de forma gradual.
- 50 Además, la preparación sólida de la presente invención y el fármaco concomitante se puede administrar como preparaciones separadas a un sujeto de administración, o la preparación sólida de la presente invención y el fármaco concomitante puede administrarse a un sujeto de administración como una sola preparación que comprende la preparación sólida de la presente invención y el fármaco concomitante.
- 55 La dosis del fármaco concomitante se puede determinar apropiadamente basándose en la dosis clínicamente empleada de cada fármaco. Además, la relación de mezcla de la preparación sólida de la presente invención y el fármaco concomitante se pueden determinar apropiadamente según el sujeto de administración, la vía de administración, la enfermedad objetivo, el estado, la combinación y similares. Por ejemplo, cuando el sujeto de

administración es un humano, el fármaco concomitante se puede usar en una cantidad de 0,01 a 100 partes en peso por 1 parte en peso de la preparación sólida de la presente invención.

5 El uso del fármaco concomitante de este modo proporciona efectos superiores tales como 1) acción mejorada de la preparación sólida de la presente invención o del fármaco concomitante (efecto sinérgico de las acciones de los agentes farmacéuticos), 2) reducción de la dosis de la preparación sólida de la presente invención o del fármaco de combinación (efecto de reducción de la dosis de los agentes farmacéuticos en comparación con la administración única de fármacos), 3) reducción de la acción secundaria de la preparación sólida de la presente invención o del fármaco concomitante, y similares.

Ejemplos

10 La presente invención se explica en detalle a continuación en referencia a los Ejemplos de Producción, Ejemplos de Producción Comparativos, y Ejemplos Experimentales, que no deben interpretarse como limitativos, y se pueden modificar sin apartarse sustancialmente del espíritu y alcance de la presente invención. Como aditivos de preparación en los siguientes Ejemplos de Producción y Ejemplos de Producción Comparativos se utilizaron (por ejemplo, manitol, hidroxipropilmetilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, crospovidona, estearato de magnesio, celulosa 15 cristalina, polivinilpirrolidona, talco, óxido de titanio, óxido férrico, polietilenglicol), compatibles con la "Japanese Pharmacopoeia 15th Edition" or "Japanese Pharmaceutical Excipients 2003".

Ejemplo de Producción 1

20 Se sometieron a granulación en lecho fluidificado una mezcla de benzoato de metilo (177,08 g) del compuesto (I), manitol (262,5 g) y celulosa cristalina (31,25 g) (POWREX CORPORATION, modelo: LAB-1), mientras se pulverizaba una disolución acuosa (292 g) de polivinilpirrolidona (29,18 g) para dar los gránulos que contienen el compuesto (IA).

25 De forma separada, se sometió a granulación en lecho fluidificado una mezcla de hidrocloreto de metformina (463,0 g) y celulosa cristalina (11,11 g) (POWREX CORPORATION, modelo: LAB-1), mientras se pulverizaba una disolución acuosa (259 g) de polivinilpirrolidona (25,93 g) para dar los gránulos que contienen hidrocloreto de metformina.

30 Los gránulos mencionados anteriormente (9,6 g) que contiene el compuesto (IA), los gránulos (432,2 g) que contienen el hidrocloreto de metformina y la celulosa cristalina (CEOLUS KG-802, 25,1 g), crospovidona (Kollidon CL-M, 24,63 g) y estearato de magnesio (1,48 g) se mezclaron para dar una mezcla en polvo. La mezcla de polvo obtenida se comprimió usando una máquina de formación de comprimidos rotatoria (KIKUSUI SEISAKUSYO LTD.) a una presión de compresión de 17,5 kN/punzón (18,5 mm x 10,0 mm forma ovalada) para dar los comprimidos de 1230 mg.

35 El óxido de titanio (3,76 g) y óxido férrico (0,043 g) se dispersaron en agua purificada (216 g) para dar el líquido de dispersión 1. La hidroxipropilcelulosa (60,01 g), el polietilenglicol (6 g) y talco (2,21 g) se disolvieron o dispersaron en agua purificada (432 g) para dar líquido de dispersión 2. El líquido de dispersión 1 obtenido y el líquido de dispersión 2 se mezclaron para dar un líquido de recubrimiento. Usando una máquina de recubrimiento (Freund Corporation, modelo: Hicoater mini), el líquido de recubrimiento se pulverizó sobre los comprimidos obtenidos anteriormente hasta que el peso de cada comprimido se incrementó en 36 mg para dar comprimidos recubiertos. Cada comprimido recubierto contiene un benzoato (8,5 mg) del compuesto (I) e hidrocloreto de metformina (1000 mg).

Ejemplo de Producción 2

40 Una mezcla de benzoato (347,01 g) del compuesto (I), manitol (1.428,6 g) y celulosa cristalina (122,48 g) se sometió a granulación en lecho fluidificado (POWREX CORPORATION, modelo: FD-3S), mientras se pulverizaba una disolución acuosa (1020 g) de polivinilpirrolidona (102,06 g) para dar los gránulos que contienen el compuesto (IA).

45 De forma separada, una mezcla de hidrocloreto de metformina (1851,9 g) y de celulosa cristalina (44,44 g) se sometió a granulación en lecho fluidificado (POWREX CORPORATION, modelo: FD-3S) mientras se pulverizaba una disolución acuosa (1037 g) de polivinilpirrolidona (103,7 g) para dar los gránulos que contienen hidrocloreto de metformina.

50 Los gránulos mencionados anteriormente (58,8 g) que contiene el compuesto (IA), los gránulos (648 g) que contiene hidrocloreto de metformina y celulosa cristalina (CEOLUS KG-802, 39,6 g), crospovidona (Kollidon CL-M, 39,6 g) y estearato de magnesio (2,4 g) se mezclaron para dar una mezcla en polvo. La mezcla de polvo obtenida se comprimió usando una máquina de formación de comprimidos rotatoria (KIKUSUI SEISAKUSYO LTD.) a una presión de formación de comprimidos de 11,2 kN/punzón (16,3 mm x 8,1 mm forma ovalada) para dar comprimidos de 660 mg.

55 El óxido de titanio (9,65 g) y el óxido férrico (0,1 g) se dispersaron en agua purificada (210 g) para dar el líquido de dispersión 1. La hidroxipropilcelulosa (70 g) y el talco (10,25 g) se disuelven o dispersan en agua purificada (600 g) para dar el líquido de dispersión 2. El líquido de dispersión 1 obtenido y el líquido de dispersión 2 se mezclaron para

dar un líquido de recubrimiento. Usando una máquina de recubrimiento (Freund Corporation, modelo: Hicoater mini), el líquido de recubrimiento se pulverizó sobre los comprimidos obtenidos anteriormente hasta que el peso de cada comprimido se incrementó en 18 mg para dar comprimidos recubiertos. Cada comprimido recubierto contiene un benzoato (8,5 mg) del compuesto (I) e hidrocloreuro de metformina (500 mg).

5 Ejemplo de producción 3

Los gránulos que contienen el compuesto (IA) (117,7 g) obtenidos en el Ejemplo de Producción 2, los gránulos que contienen el hidrocloreuro de metformina (648 g) obtenidos en el Ejemplo de Producción 2 y la celulosa cristalina (CEOLUS KG-802, 43,1 g), la crospovidona (Kollidon CL-M, 43,1 g) y el estearato de magnesio (2,65 g) se mezclaron para dar una mezcla en polvo. La mezcla de polvo obtenida se comprimió usando una máquina de formación de comprimidos rotatoria (KIKUSUI SEISAKUSYO LTD.) a una presión de formación de comprimidos de 13,5 kN/punzón (16,3 mm x 8,1 mm forma ovalada) para dar comprimidos de 714 mg.

El óxido de titanio (9,65 g) y el óxido férrico (0,1 g) se dispersaron en agua purificada (210 g) para dar el líquido de dispersión 1. La hidroxipropilcelulosa (70 g) y el talco (10,25 g) se disuelven o dispersan en agua purificada (600 g) para dar el líquido de dispersión 2. El líquido de dispersión 1 obtenido y el líquido de dispersión 2 se mezclaron para dar un líquido de recubrimiento. Usando una máquina de recubrimiento (Freund Corporation, modelo: Hicoater mini), el líquido de recubrimiento se pulverizó sobre los comprimidos obtenidos anteriormente hasta que el peso de cada comprimido se incrementó en 18 mg para dar comprimidos recubiertos. Cada comprimido recubierto contiene un benzoato (17 mg) del compuesto (I) y el hidrocloreuro de metformina (500 mg).

Ejemplo de Producción 4

Los gránulos que contienen el compuesto (IA) (49 g) obtenidos en el Ejemplo de Producción 2, los gránulos que contienen el hidrocloreuro de metformina (1080 g) obtenidos en el Ejemplo de Producción 2 y la celulosa cristalina (CEOLUS KG-802, 63,1 g), la crospovidona (Kollidon CL-M, 63,1 g) y el estearato de magnesio (3,82 g) se mezclaron para dar una mezcla en polvo. La mezcla de polvo obtenida se comprimió usando una máquina de formación de comprimidos rotatoria (KIKUSUI SEISAKUSYO LTD.) a una presión de formación de comprimidos de 16,3 kN/punzón (18,5 mm x 10,0 mm forma ovalada) para dar comprimidos de 1204 mg.

El óxido de titanio (9,65 g) y el óxido férrico (0,1 g) se dispersaron en agua purificada (210 g) para dar el líquido de dispersión 1. La hidroxipropilcelulosa (70 g) y el talco (10,25 g) se disuelven o dispersan en agua purificada (600 g) para dar el líquido de dispersión 2. El líquido de dispersión 1 obtenido y el líquido de dispersión 2 se mezclaron para dar un líquido de recubrimiento. Usando una máquina de recubrimiento (Freund Corporation, modelo: Hicoater mini), el líquido de recubrimiento se pulverizó sobre los comprimidos obtenidos anteriormente hasta que el peso de cada comprimido se incrementó en 36 mg para dar comprimidos recubiertos. Cada comprimido recubierto contiene un benzoato (8,1 mg) del compuesto (I) y el hidrocloreuro de metformina (950 mg).

Ejemplo de Producción 5

Los gránulos que contienen el compuesto (IA) (98 g) obtenidos en el Ejemplo de Producción 2, los gránulos que contienen el hidrocloreuro de metformina (1080 g) obtenidos en el Ejemplo de Producción 2 y la celulosa cristalina (CEOLUS KG-802, 66 g), la crospovidona (Kollidon CL-M, 63,1 g) y el estearato de magnesio (4,01 g) se mezclaron para dar una mezcla en polvo. La mezcla de polvo obtenida se comprimió usando una máquina de formación de comprimidos rotatoria (KIKUSUI SEISAKUSYO LTD.) a una presión de formación de comprimidos de 16,6 kN/punzón (18,5 mm x 10,0 mm forma ovalada) para dar comprimidos de 1220 mg.

El óxido de titanio (9,65 g) y el óxido férrico (0,1 g) se dispersaron en agua purificada (210 g) para dar el líquido de dispersión 1. La hidroxipropilcelulosa (70 g) y el talco (10,25 g) se disuelven o dispersan en agua purificada (600 g) para dar el líquido de dispersión 2. El líquido de dispersión 1 obtenido y el líquido de dispersión 2 se mezclaron para dar un líquido de recubrimiento. Usando una máquina de recubrimiento (Freund Corporation, modelo: Hicoater mini), el líquido de recubrimiento se pulverizó sobre los comprimidos obtenidos anteriormente hasta que el peso de cada comprimido se incrementó en 36 mg para dar comprimidos recubiertos. Cada comprimido recubierto contiene un benzoato (15,8 mg) del compuesto (I) y el hidrocloreuro de metformina (930 mg).

Ejemplo de Producción 6

Una mezcla de benzoato (364,29 g) del compuesto (I), manitol (1.411,8 g) y celulosa cristalina (122,5 g) se sometió a granulación en lecho fluidificado (POWREX CORPORATION, modelo: FD-3S) mientras se pulverizaba una disolución acuosa (1,020 g) de polivinilpirrolidona (102,1 g) para dar los gránulos que contienen el compuesto (IA).

De forma separada, una mezcla de hidrocloreuro de metformina (1851,9 g) y de celulosa cristalina (44,44 g) se sometió a granulación en lecho fluidificado (POWREX CORPORATION, modelo: FD-3S) mientras se pulverizaba una disolución acuosa (1037 g) de polivinilpirrolidona (103,8 g) para dar los gránulos que contienen hidrocloreuro de metformina.

Se determinó la razón en peso de cada tamaño de partícula mediante el tamizado de los gránulos (50 g

aproximadamente) usando tamices de malla 30 (abertura de 500 μm), malla 42 (abertura de 355 μm), malla 60 (abertura de 250 μm) y malla 100 (abertura 150 μm), y midiendo el peso de los gránulos que quedaban en cada tamiz y los gránulos que pasaban a través de un tamiz de malla 100.

5 Los resultados de la medición utilizando aproximadamente 50 g de gránulos que contienen el compuesto (IA) fueron: residuos de malla 30 (0,1%), residuos de malla 42 (0,1%), residuos de malla 60 (0,5%), residuos de malla 100 (30,1%) y los que pasaban la malla 100 (69,2%). Es decir, las partículas con al menos 250 μm eran el 0,7%, y las partículas menos de 150 μm eran el 69,2%.

10 Los resultados de la medición utilizando gránulos de aproximadamente 50 g que contienen hidrocóloruro de metformina fueron: residuos de malla 30 (1,8%), residuos de malla 42 (0,8%), residuos de malla 60 (1,0%), residuos de malla 100 (32,2%) y los que pasaban la malla 100 (64,2%). Es decir, las partículas con al menos 250 μm eran el 3,6%, y las partículas menos de 150 μm eran el 64,2%.

15 Los gránulos mencionados anteriormente (39,23 g) que contienen el compuesto (IA), los gránulos (431,9 g) que contienen el hidrocóloruro de metformina y la celulosa cristalina (CEOLUS KG-1000, 26,42 g), crospovidona (Kollidon CL-F, 26,41 g) y estearato de magnesio (1,59 g) se mezclaron para dar una mezcla en polvo. La mezcla de polvo obtenida se comprimió usando una máquina de formación de comprimidos rotatoria (KIKUSUI SEISAKUSYO LTD.) a una presión de formación de comprimidos de 15 kN/punzón (14 mm x 9 mm forma ovalada) para dar comprimidos de 657 mg.

20 El óxido de titanio (9,69 g) y el óxido férrico (0,1 g) se dispersaron en agua purificada (209,8 g) para dar el líquido de dispersión 1. La hidroxipropilcelulosa (70,02 g) y el talco (10,25 g) se disuelven o dispersan en agua purificada (600,2 g) para dar el líquido de dispersión 2. El líquido de dispersión 1 obtenido y el líquido de dispersión 2 se mezclaron para dar un líquido de recubrimiento. Usando una máquina de recubrimiento (Freund Corporation, modelo: Hicoater mini), el líquido de recubrimiento se pulverizó sobre los comprimidos obtenidos anteriormente hasta que el peso de cada comprimido se incrementó en 18 mg para dar comprimidos recubiertos. Cada comprimido recubierto contiene un benzoato (8,5 mg) del compuesto (I) y el hidrocóloruro de metformina (500 mg).

25 Ejemplo de Producción 7

Los gránulos que contienen el compuesto (IA) (78,39 g) obtenidos en el Ejemplo de Producción 6, los gránulos que contienen el hidrocóloruro de metformina (432 g) obtenidos en el Ejemplo de Producción 6 y la celulosa cristalina (CEOLUS KG-1000, 28,76 g), la crospovidona (Kollidon CL-F, 28,73 g) y el estearato de magnesio (1,76 g) se mezclaron para dar una mezcla en polvo. La mezcla de polvo obtenida se comprimió usando una máquina de formación de comprimidos rotatoria (KIKUSUI SEISAKUSYO LTD.) a una presión de formación de comprimidos de 15 kN/punzón (14 mm x 9 mm forma ovalada) para dar comprimidos de 712 mg.

35 El óxido de titanio (9,64 g) y el óxido férrico (0,099 g) se dispersaron en agua purificada (210,1 g) para dar el líquido de dispersión 1. La hidroxipropilcelulosa (70,45 g) y el talco (10,25 g) se disuelven o dispersan en agua purificada (600,2 g) para dar el líquido de dispersión 2. El líquido de dispersión 1 obtenido y el líquido de dispersión 2 se mezclaron para dar un líquido de recubrimiento. Usando una máquina de recubrimiento (Freund Corporation, modelo: Hicoater mini), el líquido de recubrimiento se pulverizó sobre los comprimidos obtenidos anteriormente hasta que el peso de cada comprimido se incrementó en 18 mg para dar comprimidos recubiertos. Cada comprimido recubierto contiene un benzoato (17 mg) del compuesto (I) y el hidrocóloruro de metformina (500 mg).

Ejemplo de Producción 8

40 Los gránulos que contienen el compuesto (IA) (22,13 g) obtenidos en el Ejemplo de Producción 6, los gránulos que contienen el hidrocóloruro de metformina (475,9 g) obtenidos en el Ejemplo de Producción 6 y la celulosa cristalina (CEOLUS KG-1000, 28,39 g), la crospovidona (Kollidon CL-F, 28,73 g) y el estearato de magnesio (1,71 g) se mezclaron para dar una mezcla en polvo. La mezcla de polvo obtenida se comprimió usando una máquina de formación de comprimidos rotatoria (KIKUSUI SEISAKUSYO LTD.) a una presión de formación de comprimidos de 20 kN/punzón (18,5 mm x 11,5 mm forma ovalada) para dar comprimidos de 1259 mg.

45 El óxido de titanio (9,69 g) y el óxido férrico (0,1 g) se dispersaron en agua purificada (209,8 g) para dar el líquido de dispersión 1. La hidroxipropilcelulosa (70,02 g) y el talco (10,25 g) se disuelven o dispersan en agua purificada (600,2 g) para dar el líquido de dispersión 2. El líquido de dispersión 1 obtenido y el líquido de dispersión 2 se mezclaron para dar un líquido de recubrimiento. Usando una máquina de recubrimiento (Freund Corporation, modelo: Hicoater mini), el líquido de recubrimiento se pulverizó sobre los comprimidos obtenidos anteriormente hasta que el peso de cada comprimido se incrementó en 36 mg para dar comprimidos recubiertos. Cada comprimido recubierto contiene un benzoato (8,5 mg) del compuesto (I) y el hidrocóloruro de metformina (1000 mg).

Ejemplo de Producción 9

55 Los gránulos que contienen el compuesto (IA) (44,12 g) obtenidos en el Ejemplo de Producción 6, los gránulos que contienen el hidrocóloruro de metformina (486 g) obtenidos en el Ejemplo de Producción 6 y la celulosa cristalina (CEOLUS KG-1000, 29,7 g), la crospovidona (Kollidon CL-F, 29,71 g) y el estearato de magnesio (1,8 g) se

mezclaron para dar una mezcla en polvo. La mezcla de polvo obtenida se comprimió usando una máquina de formación de comprimidos rotatoria (KIKUSUI SEISAKUSYO LTD.) a una presión de formación de comprimidos de 20 kN/punzón (18,5 mm x 11,5 mm forma ovalada) para dar comprimidos de 1314 mg.

- 5 El óxido de titanio (9,69 g) y el óxido férrico (0,1 g) se dispersaron en agua purificada (209,8 g) para dar el líquido de dispersión 1. La hidroxipropilcelulosa (70,02 g) y el talco (10,25 g) se disuelven o dispersan en agua purificada (600,2 g) para dar el líquido de dispersión 2. El líquido de dispersión 1 obtenido y el líquido de dispersión 2 se mezclaron para dar un líquido de recubrimiento. Usando una máquina de recubrimiento (Freund Corporation, modelo: Hicoater mini), el líquido de recubrimiento se pulverizó sobre los comprimidos obtenidos anteriormente hasta que el peso de cada comprimido se incrementó en 36 mg para dar comprimidos recubiertos. Cada comprimido
10 recubierto contiene un benzoato (8,5 mg) del compuesto (I) y el hidrocloreuro de metformina (1000 mg).

Ejemplo de Producción 10

- 15 Una mezcla de hidrocloreuro de metformina (1,666 g) y celulosa cristalina (27,37 g) se sometió a granulación en lecho fluidificado (POWREX CORPORATION, modelo: FD-3S) mientras se pulverizaba una disolución acuosa (1000 g) de polivinilpirrolidona (100 g) para dar los gránulos que contienen hidrocloreuro de metformina. Los gránulos que contienen de hidrocloreuro de metformina (1435,2 g), celulosa cristalina (80 g), crospovidona (80 g) y estearato de magnesio (4,8 g) se mezclaron para dar una mezcla en polvo que contiene hidrocloreuro de metformina. La mezcla de polvo obtenida se comprimió usando una máquina de formación de comprimidos rotatoria (KIKUSUI SEISAKUSYO LTD.) a una presión de formación de comprimidos de 16,5 kN/punzón (18,5 mm x 10 mm forma ovalada) para dar comprimidos de 1200 mg que contienen hidrocloreuro de metformina.

- 20 La hidroxipropilcelulosa (21,61 g) y talco (2,4 g) se disuelven o dispersan en agua purificada (275,9 g) para dar un líquido de recubrimiento de la capa intermedia. También, la hidroxipropilcelulosa (3,21 g), manitol (68,3 g) y un benzoato (8,52 g) del compuesto (I) se disolvieron en agua purificada (720 g) para dar un líquido de recubrimiento que contiene el compuesto (IA). El óxido de titanio (9,64 g) y el óxido férrico (0,099 g) se dispersaron en agua purificada (210 g) para dar líquido de dispersión de 1. La hidroxipropilcelulosa (70 g) y talco (10,25 g) se disuelven o
25 dispersan en agua purificada (600 g) para dar líquido de dispersión 2. Los líquidos de dispersión 1 y 2 obtenidos se mezclaron para obtener un líquido de recubrimiento de la capa superior.

- Utilizando una máquina de revestimiento (Freund Corporation, modelo: Hicoater mini), el líquido de recubrimiento de capa intermedia se secó por pulverización sobre los comprimidos que contienen hidrocloreuro de metformina hasta que el peso de cada comprimido se incrementó en 24 mg, entonces el líquido de recubrimiento que contiene el
30 compuesto (IA) se secó por pulverización sobre el mismo hasta que el peso de cada comprimido se incrementó en 80 mg, y luego el líquido de revestimiento de capa superior se secó por pulverización sobre el mismo hasta que el peso de cada comprimido se incrementó en 36 mg para dar comprimidos recubiertos. Cada comprimido recubierto contiene un benzoato (8,5 mg) del compuesto (I) e hidrocloreuro de metformina (1000 mg).

Ejemplo de Producción 11

- 35 Una mezcla de benzoato (21,216 kg) del compuesto (I), manitol (84 kg) y celulosa cristalina (7,2 kg) se sometió a granulación en lecho fluidificado (Glatt, modelo: WSG120) mientras se pulverizaba una disolución acuosa (60 kg) de polivinilpirrolidona (6 kg) y se tamiza con un dispositivo de granulación (Quadro Engineering, modelo: Comil 194S) para dar gránulos que contienen el compuesto (IA).

- 40 De forma separada, una mezcla de hidrocloreuro de metformina (100 kg) y de celulosa cristalina (2,4 kg) se sometió a granulación en lecho fluidificado (Glatt, modelo: WSG120) mientras se pulverizaba una disolución acuosa (28 kg) de polivinilpirrolidona (5,6 kg) y se tamiza con un dispositivo de granulación (Quadro Engineering, modelo 194S Comil). Dos lotes fueron producidos a una escala de producción mencionada anteriormente y se mezclaron para dar gránulos que contienen hidrocloreuro de metformina.

- 45 Se mezclaron los gránulos antes mencionados (19.345 kg) que contiene el compuesto (IA), los gránulos (213,186 kg) que contiene hidrocloreuro de metformina y celulosa cristalina (CEOLUS KG-1000, 13,028 kg), crospovidona (Kollidon CL-M, 13,028 kg) y el estearato de magnesio (0,79 kg) para dar una mezcla en polvo. La mezcla de polvo obtenida se comprimió usando una máquina de formación de comprimidos rotatoria (KIKUSUI SEISAKUSYO LTD modelo: PEGA1024) a una presión de formación de comprimidos de 15 kN/punzón (17,6 mm mm x 8.4 forma ovalada) para dar comprimidos de 657 mg.

- 50 El óxido de titanio (1,235 kg) y el óxido férrico rojo (12,8 g) se dispersaron en agua purificada (26,88 kg) para dar líquido de dispersión de 1. La hidroxipropilmetilcelulosa (8,96 kg) y el talco (1,312 kg) se disuelven o dispersan en agua purificada (76,8 kg) para dar el líquido de dispersión 2. Los líquidos de dispersión 1 y 2 obtenidos se mezclaron para dar un líquido de recubrimiento. Usando una máquina de recubrimiento (Freund Corporation, modelo: AQC-170FS), el líquido de recubrimiento se pulverizó sobre los comprimidos obtenidos anteriormente hasta que el peso
55 de cada comprimido se incrementó en 18 mg para dar comprimidos recubiertos que contienen el compuesto (I) (6,25 mg, de forma libre) e hidrocloreuro de metformina (500 mg) por comprimido.

Ejemplo de Producción 12

Los gránulos que contienen el compuesto (IA) (38,727 kg) obtenidos por producción de la misma forma que en el Ejemplo de Producción 11, los gránulos que contienen el hidrocloreto de metformina (213,396 kg) obtenidos por producción de la misma forma que en el Ejemplo de Producción 11 y la celulosa cristalina (CEOLUS KG-1000, 14,187 kg), la crospovidona (Kollidon CL-F, 14,187 kg) y el estearato de magnesio (0,869 kg) se mezclaron para dar una mezcla en polvo. La mezcla de polvo obtenida se comprimió usando una máquina de formación de comprimidos rotatoria (KIKUSUI SEISAKUSYO LTD.) modelo: PEGA1024 a una presión de formación de comprimidos de 14,8 kN/punzón (18,5 mm x 11,5 mm forma ovalada) para dar comprimidos de 1314 mg.

El óxido de titanio (1,235 kg) y el óxido férrico (12,8 kg) se dispersaron en agua purificada (26,88 kg) para dar el líquido de dispersión 1. La hidroxipropilcelulosa (8,96 kg) y el talco (1,312 kg) se disuelven o dispersan en agua purificada (76,8 kg) para dar el líquido de dispersión 2. El líquido de dispersión 1 obtenido y el líquido de dispersión 2 se mezclaron para dar un líquido de recubrimiento. Usando una máquina de recubrimiento (Freund Corporation, modelo: AQC-170FS), el líquido de recubrimiento se pulverizó sobre los comprimidos obtenidos anteriormente hasta que el peso de cada comprimido se incrementó en 18 mg para dar comprimidos recubiertos que contienen por comprimido el compuesto (I) (12,5 mg en forma libre) e hidrocloreto de metformina (500 mg).

Ejemplo de Producción 13

Los gránulos que contienen el compuesto (IA) (9,818 kg) obtenidos por producción de la misma forma que en el Ejemplo de Producción 11, los gránulos que contienen el hidrocloreto de metformina (211,98 kg) obtenidos por producción de la misma forma que en el Ejemplo de Producción 11 y la celulosa cristalina (CEOLUS KG-1000, 12,385 kg), la crospovidona (Kollidon CL-F, 12,385 kg) y el estearato de magnesio (0,746 kg) se mezclaron para dar una mezcla en polvo. La mezcla de polvo obtenida se comprimió usando una máquina de formación de comprimidos rotatoria (KIKUSUI SEISAKUSYO LTD.) modelo: PEGA1024 a una presión de formación de comprimidos de 19,2 kN/punzón (22 mm x 10,5 mm forma ovalada) para dar comprimidos de 1259 mg.

El óxido de titanio (1,235 kg) y el óxido férrico (12,8 kg) se dispersaron en agua purificada (26,88 kg) para dar el líquido de dispersión 1. La hidroxipropilcelulosa (8,96 kg) y el talco (1,312 kg) se disuelven o dispersan en agua purificada (76,8 kg) para dar el líquido de dispersión 2. El líquido de dispersión 1 obtenido y el líquido de dispersión 2 se mezclaron para dar un líquido de recubrimiento. Usando una máquina de recubrimiento (Freund Corporation, modelo: AQC-170FS), el líquido de recubrimiento se pulverizó sobre los comprimidos obtenidos anteriormente hasta que el peso de cada comprimido se incrementó en 36 mg para dar comprimidos recubiertos que contienen por comprimido el compuesto (I) (6,25 mg, en forma libre) e hidrocloreto de metformina (1000 mg).

Ejemplo de Producción 14

Los gránulos que contienen el compuesto (IA) (19,311 kg) obtenidos por producción de la misma forma que en el Ejemplo de Producción 11, los gránulos que contienen el hidrocloreto de metformina (212,814 kg) obtenidos por producción de la misma forma que en el Ejemplo de Producción 11 y la celulosa cristalina (CEOLUS KG-1000, 13,005 kg), la crospovidona (Kollidon CL-F, 13,006 kg) y el estearato de magnesio (0,788 kg) se mezclaron para dar una mezcla en polvo. La mezcla de polvo obtenida se comprimió usando una máquina de formación de comprimidos rotatoria (KIKUSUI SEISAKUSYO LTD.) modelo: PEGA1024 a una presión de formación de comprimidos de 24,4 kN/punzón (22 mm x 10,5 mm forma ovalada) para dar comprimidos de 1314 mg.

El óxido de titanio (1,235 kg) y el óxido férrico (12,8 kg) se dispersaron en agua purificada (26,88 kg) para dar el líquido de dispersión 1. La hidroxipropilcelulosa (8,96 kg) y el talco (1,312 kg) se disuelven o dispersan en agua purificada (76,8 kg) para dar el líquido de dispersión 2. El líquido de dispersión 1 obtenido y el líquido de dispersión 2 se mezclaron para dar un líquido de recubrimiento. Usando una máquina de recubrimiento (Freund Corporation, modelo: AQC-170FS), el líquido de recubrimiento se pulverizó sobre los comprimidos obtenidos anteriormente hasta que el peso de cada comprimido se incrementó en 36 mg para dar comprimidos recubiertos que contienen por comprimido el compuesto (I) (12,5 mg, en forma libre) e hidrocloreto de metformina (1000 mg).

Ejemplo de Producción 15

Los gránulos que contienen el compuesto (IA) (980,04 mg) obtenidos por producción de la misma forma que en el Ejemplo de Producción 11, la celulosa cristalina (60,16 mg)(CEOLUS KG-1000), la crospovidona (59,95 mg) (Kollidon CL-F) y el estearato de magnesio (5,06 mg) se mezclaron para dar una mezcla en polvo que contienen el compuesto (IA). Los gránulos que contienen el hidrocloreto de metformina (5,40162 g) obtenidos por producción de la misma forma que en el Ejemplo de Producción 11 y la celulosa cristalina (CEOLUS KG-1000, 299,01 mg), la crospovidona (Kollidon CL-F, 300,1 mg) y el estearato de magnesio (16,07 mg) se mezclaron para dar una mezcla en polvo que contiene hidrocloreto de metformina. Usando una máquina de formación de comprimidos portátil (ICHIHASHI SEIKI CO., LTD., HANDTAB200), la mezcla de polvo que contiene hidrocloreto de metformina (601,38 mg) se comprimió en primer lugar a una presión de formación de comprimidos de 3 kN/punzón (17,6 mm x 8.4 mm forma ovalada) para formar la primera capa, y después se añadió la mezcla en polvo que contiene el compuesto (IA) obtenido (109,72 mg) y la mezcla se comprimió a una presión de formación de comprimidos de 14 kN/punzón para dar un comprimido de dos capas. El comprimido de dos capas contenía un benzoato (17 mg) del compuesto (I) y el

hidrocloruro de metformina (500 mg) por comprimido.

Ejemplo de Producción 16

5 Usando una máquina de formación de comprimidos portátil (ICHIHASHI SEIKI CO., LTD., HANDTAB200), la mezcla de polvo que contiene hidrocloruro de metformina (301,19 mg) obtenida en el Ejemplo de Producción 15 se comprimó a una presión de formación de comprimidos de 3 kN/punzón (17,6 mm x 8,4 mm forma ovalada) para formar la primera capa, se añadió después el compuesto (IA) que contienen la mezcla en polvo (109,34 mg) obtenida en el Ejemplo de Producción 15 y la mezcla se comprimó a una presión de formación de comprimidos de 4 kN/punzón para formar la segunda capa, y además la mezcla de polvo que contiene hidrocloruro de metformina (301,73 mg) obtenida en el Ejemplo de Producción 15 se añadió y la mezcla se comprimó a una presión de formación de comprimidos de 14 kN/punzón para dar un comprimido de tres capas. El comprimido de tres capas contenía un benzoato (17 mg) del compuesto (I) e hidrocloruro de metformina (500 mg) por comprimido.

Ejemplo de Producción 17

15 Usando una máquina de formación de comprimidos portátil (ICHIHASHI SEIKI CO., LTD., HANDTAB200), la mezcla de polvo que contiene el compuesto IA (109,2 mg) obtenida en el Ejemplo de Producción 15 se comprimó a una presión de formación de comprimidos de 5 kN/punzón (7 mm forma redonda) para dar el comprimido del núcleo interior que contiene un compuesto (IA). Entonces el comprimido del núcleo interior que contiene el compuesto (IA) se colocó en el centro de la mezcla de polvo de que contiene hidrocloruro de metformina (602,83 mg) obtenida en el Ejemplo de Producción 15 y se comprimó a una presión de formación de comprimidos de 14 kN/punzón (17,6 mm x 8,4 mm forma ovalada) para dar un comprimido recubierto. El comprimido recubierto contenía benzoato (17 mg) del compuesto (I) e hidrocloruro de metformina (500 mg) por comprimido.

Ejemplo de Producción 18

25 En primer lugar, se mezclaron celulosa cristalina (CEOLUS KG-1000, 329,79 mg) y crospovidona (Kollidon CL-M, 331 mg) para dar una mezcla de polvo para una capa intermedia. Usando una máquina portátil de formación de comprimidos (Ichihashi SEIKI CO., LTD., HANDTAB200), la mezcla de polvo que contiene hidrocloruro de metformina (601,07 mg) obtenida en el Ejemplo de Producción 15 se comprimó a una presión de formación de comprimidos de 3 kN/punzón (17,6 mm x 8,4 mm forma ovalada) para formar la primera capa, a continuación, se añadió la mezcla de polvo (65,84 mg) para una capa intermedia y la mezcla se comprimó a una presión de formación de comprimidos de 3 kN/punzón para formar la segunda capa, y además se añadió la mezcla en polvo que contiene el compuesto (IA) (110,47 mg) obtenida en el Ejemplo de Producción 15 y la mezcla se comprimó a una presión de formación de comprimidos de 14 kN/punzón para dar un comprimido de tres capas. El comprimido de tres capas contenía un benzoato (17 mg) del compuesto (I) e hidrocloruro de metformina (500 mg) por comprimido.

Ejemplo de Producción 19

35 Usando una máquina portátil de formación de comprimidos (Ichihashi SEIKI CO., LTD., HANDTAB200), la mezcla de polvo que contiene hidrocloruro de metformina (301,13 mg) obtenido en el Ejemplo de Producción 15 se comprimó a una presión de formación de comprimidos de 3 kN/punzón (17,6 mm x 8,4 mm forma ovalada) para formar la primera capa, a continuación, se añadió la mezcla de polvo (33,35 mg) para una capa intermedia obtenida en el Ejemplo de Producción 18 y la mezcla se comprimó a una presión de formación de comprimidos de 3 kN/punzón para formar la segunda capa, además la mezcla de polvo que contiene el compuesto (IA) (109,98 mg) obtenida en el Ejemplo de Producción 15 se añadió y la mezcla se comprimó a una presión de formación de comprimidos de 3 kN/punzón para formar la tercera capa, la mezcla de polvo (32,62 mg) obtenida en el Ejemplo de Producción 18 se añadió para una capa intermedia y la mezcla se comprimó a una presión de formación de comprimidos de 3 kN/punzón para formar la cuarta capa, y posteriormente se añadió la mezcla de polvo que contiene hidrocloruro de metformina (300,62 mg) obtenida en el Ejemplo de Producción 15 y la mezcla se comprimó a una presión de formación de comprimidos de 14 kN/punzón para dar un comprimido de cinco capas. El comprimido de cinco capas contenía un benzoato (17 mg) del compuesto (I) y el hidrocloruro de metformina (500 mg) por comprimido.

Ejemplo de producción comparativo 1

50 Una mezcla de un benzoato (8,94 g) del compuesto (I), hidrocloruro de metformina (999,7 g) y celulosa cristalina (43,17 g) se sometió a granulación en lecho fluidificado (POWREX CORPORATION, modelo: FD-3S), mientras se pulverizaba una disolución acuosa (610 g) de polivinilpirrolidona (61 g) para dar gránulos que contienen el compuesto (IA) / hidrocloruro de metformina. Se mezclaron los gránulos (1020,5 g), la celulosa cristalina (55,95 g), Ac-Di-Sol (39,19 g) y el estearato de magnesio (3,36 g) para dar una mezcla en polvo. La mezcla de polvo obtenida se comprimó usando una máquina de formación de comprimidos rotatoria (KIKUSUI Seisakusyo LTD.) a una presión de formación de comprimidos de 26 kN/punzón (18,5 mm x 10 mm de forma ovalada) para dar comprimidos de 1220 mg.

El óxido de titanio (4 g) y el óxido férrico (0,4 g) se dispersaron en agua purificada (240,7 g) para dar un líquido de dispersión de 1. hidroxipropil metilcelulosa 2910 (59,7 g), polietilenglicol (12,1 g) y talco (4 g) se disolvieron o

5 dispersaron en agua purificada (480,3 g) para dar líquido de dispersión 2. El líquido de dispersión 1 y el líquido de dispersión 2 obtenidos se mezclaron para dar un líquido de recubrimiento. Usando una máquina de recubrimiento (Freund Corporation, modelo: Hicoater mini), el líquido de recubrimiento se pulverizó sobre los comprimidos obtenidos anteriormente hasta que el peso de cada comprimido se incrementó en 40 mg para dar comprimidos recubiertos. Cada comprimido recubierto contiene un benzoato (8,5 mg) del compuesto (I) e hidrocloreuro de metformina (1000 mg).

Ejemplo Experimental 1

10 Los comprimidos de los Ejemplos de Producción 1-5 y del Ejemplo de Producción 10 y el comprimido del Ejemplo de Producción Comparativo 1 se colocaron en recipientes de vidrio y se sometieron a una prueba de estabilidad de conservación en las condiciones de conservación que se describen en las Tablas 1 - 7. Las cantidades de sustancias relacionadas RS1 - 6 después de un período de conservación dado se muestran en las Tablas 1 - 7. En las Tablas, M significa mes y RT significa tiempo de elución relativo. Las cantidades de sustancias relacionadas se midieron mediante análisis de cromatografía líquida de alta resolución bajo en las condiciones siguientes. En las Tablas, las cantidades de las sustancias relacionadas se representan por la relación de área máxima definida anteriormente, cuando el área máxima correspondiente al contenido supuesto de compuesto (I) como se define anteriormente es de 100. En los Ejemplos Experimentales, la cantidad del compuesto (I) en las preparaciones de los Ejemplos de Producción 1, 2, 4 y 10 así como en el Ejemplo de Producción Comparativo 1 es de 6,25 mg y la de las preparaciones de los Ejemplos de Producción 3 y 5 es de 12,5 mg. De los resultados, es evidente que la preparación sólida de la presente invención tiene una estabilidad superior.

20 [Preparación de la muestra para la cromatografía líquida de alta resolución]

25 Cinco comprimidos se pesaron con precisión y se colocaron en un matraz de medición de 500 ml. Se añadieron aproximadamente 400 ml de HCl 0,1 N y, después de agitar durante 30 min, la mezcla se completa con HCl 0,1 N. Después de mezclar bien, una parte de la disolución (10 ml aproximadamente) se colocó en un tubo de vidrio y se centrifugó (3000 rpm, 5 min). El sobrenadante se pasó a través de un filtro de 0,45 µm (GHP Acrodisc 25 mm 0,45 µm, Japan Pall Corporation) para dar una mezcla para el HPLC.

[Condiciones de análisis de cromatografía líquida de alta resolución]

(1) columna: Zorbax SB-CN, 5 µm, diámetro interior 4,6 mm x 25 cm (fabricado por Agilent)

(2) fase móvil:

fase móvil A: agua purificada / acetonitrilo / ácido trifluoroacético = 1900/100/1 (relación de volumen)

30 fase móvil B: agua purificada / acetonitrilo / ácido trifluoroacético = 100/1900/1 (relación de volumen)

(3) Programa de gradiente de elución:

de 0 min a 30 min: de 99/1 (fase móvil A / fase móvil B) a 75/25 (fase móvil A / fase móvil B)

de 30 min a 50 min: de 75/25 (fase móvil A / fase móvil B) a 10/90 (fase móvil A / fase móvil B)

de 50 min a 51 min: de 10/90 (fase móvil A / fase móvil B) a 99/1 (fase móvil A / fase móvil B)

35 de 51 min a 60 min: de 99/1 (fase móvil A / fase móvil B) (constante)

(4) Velocidad de flujo: 1 ml / min

(5) detector: UV 278 nm

(6) temperatura de la muestra: de 3° C aproximadamente a 10° C aproximadamente

(7) Temperatura de la columna: 20° C aproximadamente a 30° C aproximadamente

Tabla 1

Ejemplo de Producción 1	RS-1 RT0.60	RS-2 RT1.08	RS-3 RT1.3	RS-4 RT1.49	RS-5 RT1.52	RS-6 RT1.62	total
Inicial	<0.05	<0.05	0.060	<0.05	0.068	<0.05	0.128
40°C, 22%RH Abierto 1M	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	0.072	0.072
40°C, 33%RH Abierto 1M	<0.05	<0.05	0.063	<0.05	<0.05	0.095	0.158
40°C, 44%RH Abierto 1M	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	0.051	0.051
40°C, 57%RH Abierto 1M	0.050	<0.05	<0.05	0.051	<0.05	0.076	0.177

Tabla 2

Ejemplo de Producción 2	RS-1 RT0.60	RS-2 RT1.08	RS-3 RT1.3	RS-4 RT1.49	RS-5 RT1.52	RS-6 RT1.62	total
Inicial	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	0.000
40°C, 33%RH Abierto 1M	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	0.000
40°C, 44%RH Abierto 1M	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	0.000
40°C, 57%RH Abierto 1M	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	0.059	0.062	0.121

Tabla 3

Ejemplo de Producción 3	RS-1 RT0.60	RS-2 RT1.08	RS-3 RT1.3	RS-4 RT1.49	RS-5 RT1.52	RS-6 RT1.62	total
Inicial	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	0.053	0.053
40°C, 33%RH Abierto 1M	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	0.000
40°C, 44%RH Abierto 1M	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	0.000
40°C, 57%RH Abierto 1M	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	0.000

Tabla 4

Ejemplo de Producción 4	RS-1 RT0.60	RS-2 RT1.08	RS-3 RT1.3	RS-4 RT1.49	RS-5 RT1.52	RS-6 RT1.62	total
Inicial	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	0.000
40°C 33%RH Abierto 1M	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	0.054	0.054
40°C 44%RH Abierto 1M	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	0.059	0.059
40°C 57%RH Abierto 1M	0.053	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	0.079	0.132

Tabla 5

Ejemplo de Producción 5	RS-1 RT0.60	RS-2 RT1.08	RS-3 RT1.3	RS-4 RT1.49	RS-5 RT1.52	RS-6 RT1.62	total
Inicial	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	0.000
40°C 33%RH Abierto 1M	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	0.000
40°C 44%RH Abierto 1M	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	0.000
40°C 57%RH Abierto 1M	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	0.057	0.057

Tabla 6

Ejemplo de Producción	RS-1	RS-2	RS-3	RS-4	RS-5	RS-6	total
10	RT0.60	RT1.08	RT1.3	RT1.49	RT1.52	RT1.62	
Inicial	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	0.061	0.061
40°C 33%RH Abierto 1M	0.066	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	0.135	0.201
40°C 44%RH Abierto 1M	0.069	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	0.132	0.201
40°C 57%RH Abierto 1M	0.060	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	0.142	0.202

Tabla 7

Comparativa de Ejemplo de Producción 1	RS-1 RT0.60	RS-2 RT1.08	RS-3 RT1.3	RS-4 RT1.49	RS-5 RT1.52	RS-6 RT1.62	total
Inicial	< 0.05	< 0.05	< 0.05	< 0.05	< 0.05	< 0.05	0.000
40°C, 33%RH Abierto 1M	< 0.05	0.295	0.686	< 0.05	< 0.05	0.145	1.126
40°C, 44%RH Abierto 1M	< 0.05	0.136	0.350	< 0.05	< 0.05	0.142	0.627
40°C, 57%RH Abierto 1M	< 0.05	< 0.05	< 0.05	< 0.05	< 0.05	0.149	0.149

Ejemplo Experimental 2

5 Los comprimidos de los Ejemplos de Producción 11 - 14 y un desecante se colocaron en recipientes de polipropileno y se sometieron a una prueba de estabilidad de conservación en las condiciones de conservación se describen en las Tablas 8 - 11. Las cantidades de las sustancias relacionadas RS1 - 6 después de un período de conservación dado se muestran en las Tablas 8 - 11. En las Tablas, M significa mes. Las cantidades de las sustancias relacionadas se midieron mediante análisis de cromatografía líquida de alta resolución en las condiciones anteriores.

10 En las Tablas, las cantidades de las sustancias relacionadas se representan por la relación de área máxima definida anteriormente, cuando el área máxima correspondiente al contenido supuesto de compuesto (I) como se define anteriormente es de 100. En todos los comprimidos, la cantidad de cada sustancia relacionada producida en condiciones severas en el recipiente de polipropileno durante 2 meses no fue mayor que 0,5%. De los resultados, es evidente que la preparación sólida de la presente invención tiene una estabilidad superior.

Tabla 8

Ejemplo de Producción 11	RS-1 RT0.60	RS-2 RT1.08	RS-3 RT1.3	RS-4 RT1.49	RS-5 RT1.52	RS-6 RT1.62	total
Inicial	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	0.000
40°C, 75%RH Herméticamente sellado 2M							
14 Comprimidos	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	0.089	0.089
60 Comprimidos	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	0.092	0.092
180 Comprimidos	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	0.092	0.092
500 Comprimidos	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	0.093	0.093

Tabla 9

Ejemplo de Producción 12	RS-1 RT0.60	RS-2 RT1.08	RS-3 RT1.3	RS-4 RT1.49	RS-5 RT1.52	RS-6 RT1.62	total
Inicial	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	0.000
40°C 75%RH 14 Herméticamente Comprimidos sellado	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	0.073	0.073
2M 60 Comprimidos	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	0.077	0.077
180 Comprimidos	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	0.077	0.077
500 Comprimidos	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	0.074	0.074

Tabla 10

Ejemplo de Producción 13	RS-1 RT0.60	RS-2 RT1.08	RS-3 RT1.3	RS-4 RT1.49	RS-5 RT1.52	RS-6 RT1.62	total
Inicial	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	0.000
40°C 75%RH 14 Herméticamente Comprimidos sellado	<0.05	0.061	0.059	<0.05	<0.05	0.110	0.230
2M 60 Comprimidos	<0.05	0.056	0.053	<0.05	<0.05	0.109	0.218
180 Comprimidos	<0.05	0.056	0.056	<0.05	<0.05	0.116	0.228
500 Comprimidos	<0.05	0.053	0.053	<0.05	0.050	0.114	0.270

Tabla 11

Ejemplo de Producción 14	RS-1 RT0.60	RS-2 RT1.08	RS-3 RT1.3	RS-4 RT1.49	RS-5 RT1.52	RS-6 RT1.62	total
Inicial	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	0.000
40°C 75%RH 14 Herméticamente Comprimidos sellado	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	0.000
2M 60 Comprimidos	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	0.090	0.090
180 Comprimidos	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	0.092	0.092
500 Comprimidos	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	0.094	0.094

Ejemplo Experimental 3

- 5 Las propiedades de disolución del compuesto (I) y del hidrocloreto de metformina de los preparados obtenidos en los Ejemplos de Producción 11 - 14 fueron confirmadas por la evaluación con el método de ensayo siguiente. Se ha usado el aparato del Método de Paletas (velocidad de las paletas 50 rpm) de entre los métodos de ensayo de disolución descritos en la "Japanese Pharmacopoeia" decimoquinta edición y se utilizó como eluyente una disolución acuosa de ácido clorhídrico 0,01 N (900 ml) calentada a 37 ° C. Se tomaron muestras a los 5 min, 15 min, 30 min y 10 45 min desde el inicio de la disolución, y se analizaron las cantidades de las disoluciones del compuesto (I) y del hidrocloreto de metformina por cromatografía líquida de alta resolución. Los resultados en porcentaje se muestran en la Fig. 2. Todos los comprimidos mostraron una rápida disolución.

Ejemplo Experimental 4

Los comprimidos del Ejemplo de Producción 8 y Ejemplo de Producción Comparativo 1 se colocaron en recipientes de vidrio y se sometieron a una prueba de estabilidad en las condiciones de conservación descritas en la Tabla 12 y en la Tabla 13. El contenido del compuesto (I) y las cantidades de las sustancias relacionadas RS1 - 6 después de un período de conservación dado se muestran en la Tabla 12 y en la Tabla 13. En las Tablas, M significa mes. El contenido del compuesto (I) se midió por cromatografía líquida de alta resolución en las condiciones de análisis siguientes, y se calculó con el contenido antes de preservación como 100. Se midió la cantidad de las sustancias relacionadas en las mismas condiciones que en el Ejemplo Experimental 1 mencionado anteriormente y se calcularon. De los resultados, es evidente que la preparación sólida de la presente invención tiene una estabilidad superior en comparación con los Ejemplos de Producción Comparativos.

[Preparación de la muestra para la cromatografía líquida de alta resolución]

Cinco comprimidos se pesaron con precisión y se colocaron en un matraz de medición de 500 ml. Se añadieron aproximadamente 400 ml de HCl 0,1 N y, después de agitar durante 30 min, la mezcla se completa con 0,1 N HCl. Después de mezclar bien, una parte de la disolución (10 ml aproximadamente) se colocó en un tubo de vidrio y se centrifugó (3000 rpm, 5 min). El sobrenadante se pasó a través de un filtro de 0,45 µm (GHP Acrodisc 25 mm 0,45 m, Japón Pall Corporation). El filtrado se diluyó 10 veces con HCl 0,1 N para dar una muestra para la medición del contenido.

[Condiciones de análisis de cromatografía líquida de alta resolución]

- (1) columna: YMC Pro Pack C8 AS-212, 5 µm, diámetro interior 6,0 mm x 15 cm
- (2) fase móvil: SDS 0,025 mol/L en 0,05 mol/L de fosfato de amonio dihidrógeno / acetonitrilo = 1/1 (relación en volumen)
- (3) Velocidad de flujo: 1 ml/min
- (5) detector: UV 255 nm
- (6) temperatura de la muestra: de 3° C aproximadamente a 10° C aproximadamente
- (7) Temperatura de la columna: de 20° C aproximadamente a 30° C aproximadamente

Tabla 12

Ejemplo de Producción 8	Contenido % del inicial	Substancias relacionadas del compuesto I						total
		RS-1 RT0.60	RS-2 RT1.08	RS-3 RT1.3	RS-4 RT1.49	RS-5 RT1.52	RS-6 RT1.62	
Inicial	100.0	0.065	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	0.065
40°C 1M	98.1	0.053	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	0.053
33%RH 4M	100.0	0.057	0.092	0.052	0.077	<0.05	<0.05	0.278
Abierto								
40°C 1M	98.0	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	0.000
44%RH 4M	97.8	0.061	<0.05	<0.05	0.100	<0.05	0.094	0.255
Abierto								

Tabla 13

Comparativa de Ejemplo de Producción 1	Contenido % del inicial	Substancias relacionadas del compuesto						total
		RS-1 RT0.60	RS-2 RT1.08	RS-3 RT1.3	RS-4 RT1.49	RS-5 RT1.52	RS-6 RT1.62	
Inicial	100.0	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	0.000
40°C 1M	98.0	<0.05	0.295	0.686	<0.05	<0.05	0.145	1.126
33%RH 2M	95.4	0.060	0.598	1.072	<0.05	<0.05	0.219	1.949
Abierto								
40°C 1M	95.7	<0.05	0.136	0.350	<0.05	<0.05	0.142	0.627
44%RH 2M	96.7	0.061	0.276	0.455	<0.05	<0.05	0.210	1.002
Abierto								

Aplicación Industrial

La preparación sólida de la presente invención es útil como un fármaco terapéutico para la diabetes y similares, y tiene una estabilidad de conservación y propiedades de disolución superiores al compuesto (I), una sal del mismo y el hidrocloreto de metformina.

- 5 Esta solicitud se basa en una solicitud de patente No. 2007-188574 presentada en Japón (fecha de presentación: 19 de julio 2007), los contenidos del cual se incorporan en su totalidad en este documento por esta referencia.

REIVINDICACIONES

1. Una preparación sólida que comprende las siguientes primera parte y segunda parte;

primera parte:

5 una parte que comprende 2-[[6-[(3R)-3-amino-1-piperidinil]-3,4-dihidro-3-metil-2,4-dioxo-1(2H)-pirimidinil]metil]benzonitrilo o una sal del mismo y 0-3 partes en peso de hidrocloreuro de metformina con relación a 100 partes en peso del total de la primera parte,

segunda parte:

10 una parte que comprende hidrocloreuro de metformina y 0-0,5 partes en peso de 2-[[6-[(3R)-3-amino-1-piperidinil]-3,4-dihidro-3-metil-2,4-dioxo-1(2H)-pirimidinil]metil]benzonitrilo o una sal del mismo con relación a 100 partes en peso del total de la segunda parte,

en donde 2-[[6-[(3R)-3-amino-1-piperidinil]-3,4-dihidro-3-metil-2,4-dioxo-1(2H)-pirimidinil]metil]benzonitrilo o una sal del mismo y el hidrocloreuro de metformina están separados físicamente entre sí en la misma.

2. La preparación sólida de la reivindicación 1, que comprende además un aditivo, que es preferiblemente celulosa.

15 3. La preparación sólida de la reivindicación 2, que comprende de 0,5-200 mg aproximadamente de 2-[[6-[(3R)-3-amino-1-piperidinil]-3,4-dihidro-3-metil-2,4-dioxo-1(2H)-pirimidinil]metil]benzonitrilo o una sal del mismo, y de 0,1 aproximadamente a 2 g aproximadamente de hidrocloreuro de metformina.

20 4. La preparación sólida de la reivindicación 2, que comprende la primera parte con un diámetro más corto de no menos de 100 µm aproximadamente en al menos una parte, y la segunda parte con un diámetro más corto de no menos de 100 µm aproximadamente en al menos una parte; o la primera parte tiene un tamaño de partícula de no menos de 75 µm aproximadamente, y la segunda parte tiene un tamaño promedio de partícula de no menos de 75 µm aproximadamente.

5. La preparación sólida de la reivindicación 2, en donde 2-[[6-[(3R)-3-amino-1-piperidinil]-3,4-dihidro-3-metil-2,4-dioxo-1(2H)-pirimidinil]metil]benzonitrilo o una sal del mismo, es un benzoato de 2-[[6-[(3R)-3-amino-1-piperidinil]-3,4-dihidro-3-metil-2,4-dioxo-1(2H)-pirimidinil]metil]benzonitrilo.

25 6. La preparación sólida de la reivindicación 2, en donde la primera parte y la segunda parte son gránulos o comprimidos, la cual es preferiblemente una cápsula que comprende dichos gránulos o dichos comprimidos.

7. La preparación sólida de la reivindicación 2, en donde la razón en peso de 2-[[6-[(3R)-3-amino-1-piperidinil]-3,4-dihidro-3-metil-2,4-dioxo-1(2H)-pirimidinil]metil]benzonitrilo o una de sus sales contenida en la primera parte y el hidrocloreuro de metformina contenido en la segunda parte es 1:5 - 1:400.

30 8. La preparación sólida de la reivindicación 1, que se obtiene mediante moldeo por compresión de una mezcla de los siguientes gránulo primero y gránulo segundo:

gránulo primero:

35 un gránulo que comprende 2-[[6-[(3R)-3-amino-1-piperidinil]-3,4-dihidro-3-metil-2,4-dioxo-1(2H)-pirimidinil]metil]benzonitrilo o una de sus sales y 0-3 partes en peso de hidrocloreuro de metformina con relación a 100 partes en peso del total de la primera parte

gránulo segundo:

un gránulo que comprende hidrocloreuro de metformina y 0-0,5 partes en peso de 2-[[6-[(3R)-3-amino-1-piperidinil]-3,4-dihidro-3-metil-2,4-dioxo-1(2H)-pirimidinil]metil]benzonitrilo o una sal del mismo con relación a 100 partes en peso del total de la segunda parte.

40 9. La preparación sólida de la reivindicación 8, en donde la proporción del contenido del primer gránulo con un tamaño de partícula menor que 150 µm con relación a la cantidad total del primer gránulo es no menor que 20% aproximadamente en peso, la proporción del contenido del primer gránulo con un tamaño de partícula no menor que 250 µm con relación a la cantidad total del gránulo primero es no mayor que 50% en peso aproximadamente, la proporción del contenido del gránulo segundo con un tamaño de partícula menor que 150 µm respecto a la cantidad total del gránulo segundo es no menor que 20% aproximadamente en peso, y la proporción del contenido del gránulo segundo con un tamaño de partícula no menor que 250 µm con relación a la cantidad total del gránulo segundo es no mayor que 50% aproximadamente en peso.

50 10. La preparación sólida de la reivindicación 8, en donde la razón en peso de 2-[[6-[(3R)-3-amino-1-piperidinil]-3,4-dihidro-3-metil-2,4-dioxo-1(2H)-pirimidinil]metil]benzonitrilo o una de sus sales contenida en el gránulo primero a hidrocloreuro de metformina contenido en el gránulo segundo es 1:5-1:400.

11. La preparación sólida de la reivindicación 1, en donde la primera parte es la capa siguiente y la segunda parte es el núcleo siguiente:

núcleo: un núcleo que comprende hidrocloreto de metformina y 0-0,5 partes en peso de 2-[[6-[(3R)-3-amino-1-piperidinil]-3,4-dihidro-3-metil-2,4-dioxo-1(2H)-pirimidinil]metil]benzocarbonitrilo o una sal del mismo con relación a 100 partes en peso del total de la segunda parte;

capa: una capa que comprende 2-[[6-[(3R)-3-amino-1-piperidinil]-3,4-dihidro-3-metil-2,4-dioxo-1(2H)-pirimidinil]metil]benzocarbonitrilo o una sal del mismo y 0-3 partes en peso de hidrocloreto de metformina con relación a 100 partes en peso del total de la primera parte,

o

en donde la primera parte es el núcleo siguiente y la segunda parte es la capa siguiente:

núcleo: un núcleo que comprende 2-[[6-[(3R)-3-amino-1-piperidinil]-3,4-dihidro-3-metil-2,4-dioxo-1(2H)-pirimidinil]metil]benzocarbonitrilo o una sal del mismo y 0-3 partes en peso de hidrocloreto de metformina con relación a 100 partes en peso del total de la primera parte,

capa: una capa que comprende hidrocloreto de metformina y 0-0,5 partes en peso de 2-[[6-[(3R)-3-amino-1-piperidinil]-3,4-dihidro-3-metil-2,4-dioxo-1(2H)-pirimidinil]metil]benzocarbonitrilo o una sal del mismo con relación a 100 partes en peso del total de la segunda parte.

12. La preparación sólida de la reivindicación 11, en donde se forma una capa intermedia entre dicho núcleo y dicha capa, o

en donde dicha capa se forma por recubrimiento por pulverización, o

en donde dicha capa se forma por compresión.

13. La preparación sólida de la reivindicación 1, en donde la primera parte es la primera capa siguiente y la segunda parte es la segunda capa siguiente:

primera capa: una capa que comprende 2-[[6-[(3R)-3-amino-1-piperidinil]-3,4-dihidro-3-metil-2,4-dioxo-1(2H)-pirimidinil]metil]benzocarbonitrilo o una sal del mismo y 0-3 partes en peso de hidrocloreto de metformina con relación a 100 partes en peso del total de la primera parte,

segunda capa: una capa que comprende hidrocloreto de metformina y 0-0,5 partes en peso de 2-[[6-[(3R)-3-amino-1-piperidinil]-3,4-dihidro-3-metil-2,4-dioxo-1(2H)-pirimidinil]metil]benzocarbonitrilo o una sal del mismo con relación a 100 partes en peso del total de la segunda parte.

14. La preparación sólida de la reivindicación 13, que comprende además una capa intermedia entre dicha primera capa y dicha segunda capa.

15. La preparación sólida de la reivindicación 1 que presenta una relación de cada área máxima definida a continuación, de las sustancias relacionadas RS1 a RS6 definidas a continuación, no mayor que 0,5%, por análisis de cromatografía líquida de alta resolución, en las siguientes condiciones después de un mes de conservación a 40°C de temperatura; humedad 22% de humedad relativa, 33% de humedad relativa, 44% de humedad relativa o 57% de humedad relativa; estado abierto:

en donde las condiciones del análisis de cromatografía líquida de alta resolución son las siguientes:

(1) columna: Zorbax SB-CN, 5 µm, diámetro interior 4,6 mm x 25 cm

(2) fase móvil: fase móvil A: agua purificada/acetonitrilo/ácido trifluoroacético = 1900/100/1 (relación en volumen) fase móvil B: agua purificada/acetonitrilo/ácido trifluoroacético = 100/1900/1 (relación en volumen)

(3) programa de gradiente de elución: de 0 min a 30 min: 99/1 (fase móvil A/fase móvil B) a 75/25 (fase móvil A / fase móvil B)

de 30 min a 50 min: de 75/25 (fase móvil A/fase móvil B) hasta 10/90 (fase móvil A/fase móvil B)

de 50 min a 51 min: de 10/90 (fase móvil A/fase móvil B) hasta 99/1 (fase móvil A/fase móvil B)

de 51 min a 60 min: de 99/1 (fase móvil A/ fase móvil B) (constante)

(4) velocidad de flujo: 1 ml/min

(5) detector: UV 278 nm

(6) temperatura de la muestra: de 3°C aproximadamente a 10°C aproximadamente

(7) temperatura de columna: de 20°C aproximadamente a 30°C aproximadamente,

5 en donde sustancias relacionadas RS1-RS6 derivan de 2-[[6-[(3R)-3-amino-1-piperidinil]-3,4-dihidro-3-metil-2,4-dioxo-1(2H)-pirimidinil]metil]benzocitrilo o una sal del mismo, y presentan un tiempo de elución relativo de $0,60 \pm 10\%$, $1,08 \pm 10\%$, $1,30 \pm 10\%$, $1,49 \pm 10\%$, $1,52 \pm 10\%$ y $1,62 \pm 10\%$, respectivamente, cuando el tiempo de elución de 2-[[6-[(3R)-3-amino-1-piperidinil]-3,4-dihidro-3-metil-2,4-dioxo-1(2H)-pirimidinil]metil]benzocitrilo es 1,00, por análisis de cromatografía líquida de alta resolución en las condiciones antes mencionadas,

10 y en donde la relación del área máxima muestra la proporción de cada área máxima con relación al área máxima para un contenido estimado de 2-[[6-[(3R)-3-amino-1-piperidinil]-3,4-dihidro-3-metil-2,4-dioxo-1(2H)-pirimidinil]metil]benzocitrilo de 100, en un cromatógrafo, por análisis de cromatografía líquida de alta resolución en las condiciones antes mencionadas.

16. La preparación sólida de la reivindicación 1 en donde el 2-[[6-[(3R)-3-amino-1-piperidinil]-3,4-dihidro-3-metil-2,4-dioxo-1(2H)-pirimidinil]metil]benzocitrilo o una sal del mismo, se encuentra separado físicamente del hidrocloreto de metformina.

15 17. La preparación sólida de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 16, para uso en el tratamiento profiláctico o terapéutico de la diabetes o la obesidad.

20 18. Un método de estabilización de 2-[[6-[(3R)-3-amino-1-piperidinil]-3,4-dihidro-3-metil-2,4-dioxo-1(2H)-pirimidinil]metil]benzocitrilo o una sal del mismo en una preparación sólida que comprende 2-[[6-[(3R)-3-amino-1-piperidinil]-3,4-dihidro-3-metil-2,4-dioxo-1(2H)-pirimidinil]metil]benzocitrilo o una sal del mismo, hidrocloreto de metformina y un aditivo, que comprende separar físicamente 2-[[6-[(3R)-3-amino-1-piperidinil]-3,4-dihidro-3-metil-2,4-dioxo-1(2H)-pirimidinil]metil]benzocitrilo o una sal del mismo, del hidrocloreto de metformina por medio del aditivo.

19. Un método para producir una preparación sólida, que comprende una etapa que consiste en mezclar los gránulos primero y segundo descritos a continuación y el aditivo, y moldear por compresión la mezcla:

25 gránulo primero: un gránulo que comprende 2-[[6-[(3R)-3-amino-1-piperidinil]-3,4-dihidro-3-metil-2,4-dioxo-1(2H)-pirimidinil]metil]benzocitrilo o una sal del mismo y 0-3 partes en peso de hidrocloreto de metformina con relación a 100 partes en peso del total de la primera parte

gránulo segundo: un gránulo que comprende hidrocloreto de metformina y 0-0,5 partes en peso de 2-[[6-[(3R)-3-amino-1-piperidinil]-3,4-dihidro-3-metil-2,4-dioxo-1(2H)-pirimidinil]metil]benzocitrilo o una sal del mismo con relación a 100 partes en peso del total de la segunda parte,

30 en donde el 2-[[6-[(3R)-3-amino-1-piperidinil]-3,4-dihidro-3-metil-2,4-dioxo-1(2H)-pirimidinil]metil]benzocitrilo o una sal del mismo y el hidrocloreto de metformina están separados físicamente entre sí en la misma.

FIG. 1

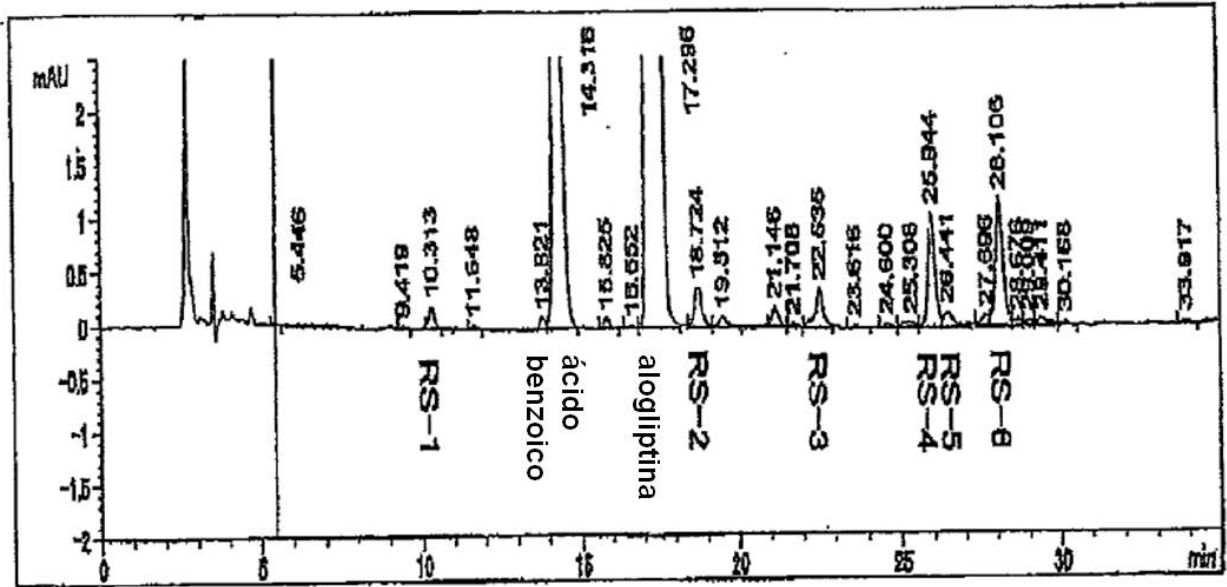
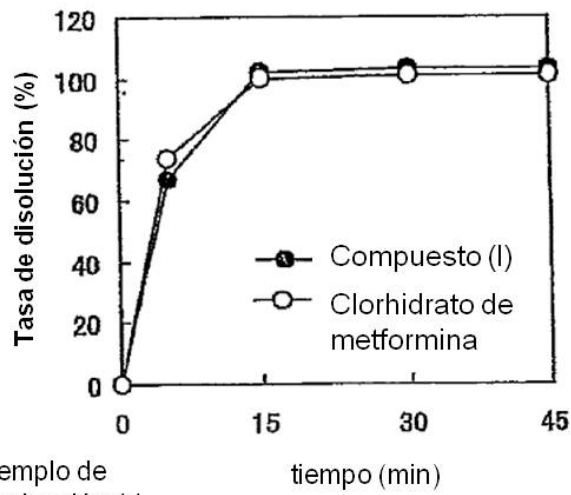


FIG. 2



Ejemplo de producción 11