



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

Delegatura de Propiedad Industrial
División de Nuevas Creaciones

SOLICITUD
PATENTE DE INVENCION

NOV
L.M.

21. EXPEDIENTE No. 05-43503 A

54. TÍTULO PREPARACION FARMACEUTICA SOLIDA MOLDEADA POR
COMPRESION

51. CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL _____

71. SOLICITANTE TAKEDA PHARMACEUTICAL COMPANY LIMITED

DOMICILIO OSAKA, JAPON

74. APODERADO EMILIO FERRERO
C.C. 438.019 de Usaquén

22. BOGOTÁ, D. C., _____

**Industria y Comercio**

SUPERINTENDENCIA

05-43503 A

PETITORIO

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO

Radicación: 03043583 03000020

Folios: 121 ón

Fecha (CMD): 2005-05-05 16:37:32

Tramita: 011 PCT-PATENT 379 FASE NAC 411 PRESENTAC

Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

FORMULARIO UNICO DE SOLICITUD DE PATENTE**PCT****ENTRADA EN FASE NACIONAL 07-05-05****SOLICITUD DE:**

1

☒ Patente de Invención.☐ Patente de Modelo de Utilidad.☐ Capítulo I.☒ Capítulo II.

2

**SOLICITANTE
(71)**Nombre: **TAKEDA PHARMACEUTICALS
COMPANY LIMITED**sociedad constituida y existente bajo las
leyes de JapónDirección: 1-1, Doshomachi 4-chome, Chuo-
ku, Osaka-shi, Osaka 541-0045,
Japón

Domicilio: Osaka, Japón

IDENTIFICACIÓN

C.C.

☐

NIT

☐

C.E.

☐

Otro

☐

Cual

Número

3

**REPRESENTANTE
O APODERADO**Nombre: **EMILIO FERRERO**Dirección: **Carrera 4ª. No. 72-35**Teléfono: **347 38 11**Fax: **211 88 60**E-mail: **clientes@camvp.com.**Domicilio: **Bogotá, Colombia.****IDENTIFICACIÓN**

C.C.

☒

NIT

☐

C.E.

☐

Otro

☐

Cual

Número **438.019** T.P **31.929**

4

**INVENTOR (ES)
(72)**1. **Masahiko KOIKE**
c/o **TAKEDA PHARMACEUTICAL
COMPANY LIMITED**17-85, Jusohonmachi 2-chome,
Yodogawa-ku, Osaka-shi,
Osaka 532-8686,
Japón.3. **Naoru HAMAGUCHI**
c/o **TAKEDA PHARMACEUTICAL
COMPANY LIMITED**17-85, Jusohonmachi 2-chome,
Yodogawa-ku, Osaka-shi,
Osaka 532-8686,
Japón2. **Hiroyoshi KOYAMA**
c/o **TAKEDA PHARMACEUTICAL
COMPANY LIMITED**17-85, Jusohonmachi 2-chome,
Yodogawa-ku, Osaka-shi,
Osaka 532-8686,
Japón

5

PCT (86)Solicitud Internacional No. **PCT/JP2003/012781**Fecha: **6 de Octubre de 2003**Publicación Internacional No. **WO 2004/030700 A1**Fecha: **15 de Abril de 2004**

6

Título (54)**PREPARACIÓN SÓLIDA**

7

Clasificación Internacional (51) **A61K 45/06****A61K 9/20; A61K 31/427**
A61P 3/10

8

PrioridadSI ☒ NO ☐

(33) País de Origen

JP

(32) Fecha

7 de Octubre de 2002

(31) Número de Solicitud

2002-294045

9

Comprobante de pago No.: 05 - 31.624**Fecha: 2 de mayo de 2005**

2
14



Espacio reservado para el adhesivo de radicación

FORMULARIO ÚNICO DE CONVERSIÓN, DIVISIÓN Y FUSIÓN DE SOLICITUDES

1 SOLICITUD DE: ☐ Conversión.☒ División☐ Fusión ☐ Patente de Invención☐ Patente de Modelo de Utilidad☐ Registro de Diseño Industrial☐ Esquemas de Trazado para Circuitos Integrados		
2 SOLICITANTE (71)	Nombre: TAKEDA PHARMACEUTICAL COMPANY LIMITED Sociedad constituida y existente bajo las leyes de Japón. Dirección: 1-1 Doshomachi 4-chome, Chuo-ku, Osaka-shi, Osaka 541-0045, Japón Domicilio: Osaka, Japón Teléfono: 546 09 70 Fax: 249 40 70 E-mail: clientes@cavelier.com	IDENTIFICACIÓN C.C. ☐ NIT ☐ C.E. ☐ Otro ☐ Cual _____ Número _____
3 REPRESENTANTE O APODERADO	Nombre: EMILIO FERRERO Dirección: Carrera 4ª. No. 72-35 Teléfono: 347 36 11 Fax: 217 92 11 E-mail: cavelier@cavelier.com	IDENTIFICACIÓN C.C. ☒ NIT ☐ C.E. ☐ Otro ☐ Cual _____ Número <u>438.019</u> T.P <u>31.929</u>
4 CONVERSIÓN Expediente No: _____ De: _____ A: _____	5 DIVISIÓN Expediente No: <u>05.043.503</u> No. de Divisionales: <u>1</u>	6 FUSIÓN Expediente No: _____ Expediente No: _____
7 Comprobante de pago No.: <u>09-3072</u> <u>09-2,954</u> <u>09-2,918</u> <u>09-3,140</u> Fecha: <u>14 de enero de 2009</u> <u>14 de enero de 2009</u> <u>14 de enero de 2009</u> <u>14 de enero de 2009</u>		
8 Anexos ☒ Comprobante de pago de la tasa por 540.000.oo. ☒ Comprobante de pago por reivindicaciones adicionales después de la decimoquinta por \$125.000.oo. ☒ Poderes, si fuere el caso ☒ Documento que acredita la existencia y representación legal de las partes, cuando sean personas jurídicas. ☒ Copia de la Solicitud Divisional.		

3 15

9

NOMBRE: EMILIO FERRERO

FIRMA: *Emilio Ferrero*

C.C. 438.019 de Usaquén T.P. 31.929

LMA

4

NOTA: Esta es una solicitud de división de la materia contenida originalmente en la solicitud de patente No. 05.043.506. La solicitud de división de la materia se hace como consecuencia de las observaciones hechas por ese Despacho y que fueron dadas a conocer al solicitante por medio del oficio No. 11649 notificado por fijación en lista del 12 de septiembre de 2008. Por lo tanto pido que esta solicitud de división de materia sea tratada con el beneficio de presentación de la solicitud original, esto es 5 de mayo de 2005 y la prioridad que allí se reivindica del 7 de octubre de 2002.

La copia básica original se encuentra en el expediente No. 05.043.506.

Representación y Poder con autenticación notarial y Apostille para patentes, modelos de utilidad, diseños industriales, marcas de fábrica, nombres comerciales, enseñas, nombres de dominio, lemas comerciales, licencias.

Representation and Power-of-Attorney with notarial authentication and Apostille for patents, utility models, industrial designs, trademarks, commercial names, trade emblems, domain names, slogans, licenses.

REPRESENTACION Y PODER

REPRESENTATION AND POWER-OF-ATTORNEY

Fe

C

Yo (nosotros), abajo firmado (s)/I (we), the undersigned

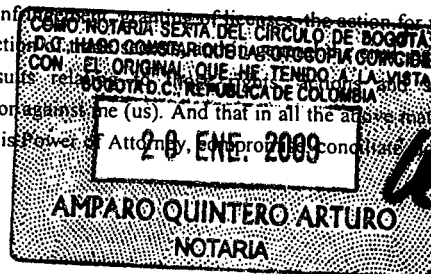
TAKEDA PHARMACEUTICAL COMPANY LIMITEDdomiciliado (s) en/of 1-1, Doshomachi 4-chome,
Chuo-ku, Osaka-shi, Osaka Japan14656
08085

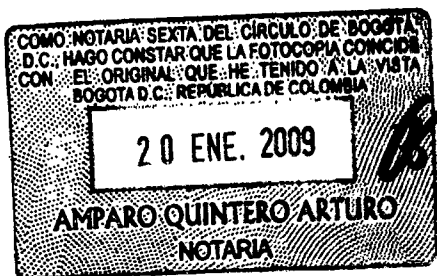
por el presente nombramos a EMILIO FERRERO, tpa. 31929; GONZALO PERDOMO, tpa. 831; LUZ CLEMENCIA DE PAEZ, tpa. 23555 y GERMAN CAVELIER, tpa. 832, domiciliados en la Carrera 4ª N° 72-35, Bogotá, Colombia, en obediencia a lo dispuesto en el artículo 543 del Código de Comercio, el primero como principal y los demás como suplentes, en su orden, como mis (nuestros) representantes en todos los asuntos de propiedad industrial con facultad para recibir notificaciones y nombrar apoderados judiciales o extrajudiciales. El primer representante suplente reemplazará al principal en caso de ausencia o impedimento temporal o definitivo de aquél. La misma regla se aplicará cuando el segundo representante suplente haya de reemplazar al primero, o el tercero al segundo. En tales casos, el representante principal, o el primero, o segundo suplente, en su caso, o ambos, declararán su intención de no ejercer la representación mediante declaración autenticada por Notario Público en Colombia, o por Notario u otro Funcionario Público, o Cónsul de Colombia, en el extranjero; y si se tratare de impedimento, con el certificado respectivo. Si alguno de los nombrados faltare definitivamente, el siguiente tomará su lugar. Cuando cesare la ausencia o impedimento del representante principal, o de su primero o segundo suplentes, en su caso, podrán ejercer la representación, en su orden, uno u otros según el caso, asumiéndola por el solo hecho de ejercerla, cesando en ese momento el ejercicio de la representación por el primero, segundo o tercer suplente en su caso.

Además, confiero (conferimos) poder a los abogados arriba nombrados, para obtener la protección de mi (nuestra) propiedad industrial y contra la competencia desleal, a cuyo efecto autorizo (amos) a los dichos apoderados para que me (nos) representen ante cualesquiera entidades o personas, ejerzan o no jurisdicción, especialmente ante las del orden administrativo, contencioso-administrativo y judicial, así como los tribunales de arbitramento, en todo lo concerniente a los siguientes asuntos: a) Obtención de patentes de invención, modelos de utilidad, y diseños industriales; el registro de marcas de fábrica, colectivas, defensivas, de servicio, lemas comerciales, nombres comerciales, enseñas, nombres de dominio, variedades vegetales y denominaciones de origen; su renovación, traspaso, cambio de nombre o domicilio, cancelación voluntaria; y el registro de licencias de uso de esos derechos; b) Las acciones de competencia desleal, protección del consumidor, oposiciones u observaciones, cancelación administrativa y judicial, nulidad, medidas cautelares, concesión de licencias, la tutela, la protección de secretos industriales, y en general los juicios civiles, penales, administrativos o contencioso-administrativos relacionados con estos derechos; acciones y procesos que promovamos o se nos

in due compliance with the terms of paragraph 1st. of article 543 of the Commercial Code, do hereby appoint EMILIO FERRERO, tpa. 31929; GONZALO PERDOMO, tpa. 831; LUZ CLEMENCIA DE PAEZ, tpa. 23555 and GERMAN CAVELIER, tpa. 832, domiciled at Carrera 4ª N° 72-35, Bogotá, Colombia, the first as principal and the others as alternates, in the order of their appointment, as our representatives for all industrial property matters with faculty to receive notifications and to appoint attorneys in and out of Court. The first alternate shall replace the principal in case of his absence or of temporal or definitive impediment. The same rule will apply when the second alternate representative is to replace the first one, or when the third is to replace the first or second alternates in their turn, or both of them, second. In such cases, the principal representative, or the first or second alternates in their turn, or both of them, shall state their intention not to act as representatives through a declaration given before a Notary Public in Colombia, or before a Notary or another Public Official or a Colombian Consul abroad; and in case of impediment, the appropriate certificate shall suffice. If any of the appointees were to be definitely absent, the following alternate shall take his place. When the absence or impediment of the principal representative, or of the first or second alternate in their turn ceases, the representation can be taken again in their sequence, by the principal, the first or second alternate depending on case, and the mere fact or its exercise will suffice. The exercise of the representation by the first, second or third alternates in their turn shall end at such time.

In addition, we grant a Power of Attorney in favor of the above named attorneys-at-law so that they may obtain the protection of my (our) industrial property and against the unfair competition, for which purpose I (we) authorize the said attorneys to represent me (us) before any authorities or persons, with or without jurisdiction, specially those administrative, administrative contentious and judicial, as well as before Arbitration Court, in all matters concerning the following: a) Obtainment of patents, utility models and industrial designs; the registration of trademarks, collective, defensive and service marks, slogans, commercial names, trade emblems, domain names, vegetal varieties and denominations of origin; its renewal, assignment, change of name or domicile, voluntary cancellation; and the registration of licenses of use of the above rights; b) Actions of unfair competition, protection to the consumer, oppositions or observations, administrative or Court cancellation, nullity, injunctive measures, tutela, the protection of industrial secrets, and in general the civil, penal, administrative and administrative contentious matters instituted by me (us) or against me (us). And that in all the above matters they may substitute this Power of Attorney, and provide the appropriate





promueven. Y para que en todos los asuntos arriba determinados, puedan
sustituir, este mandato, transigir, conciliar, admitir los hechos del
proceso, desistir, cancelar, recibir, renunciar, y ratificar los actos de
agentes oficiosos.

the facts of the case, desist, cancel, receive, resign, and ratify acts done by
representatives without a power of attorney.

Dado y firmado hoy/Given and signed this 14th day of December, 2004

en/in Osaka, Japan

por/by

Firma Hiroshi Akimoto Ph. D.

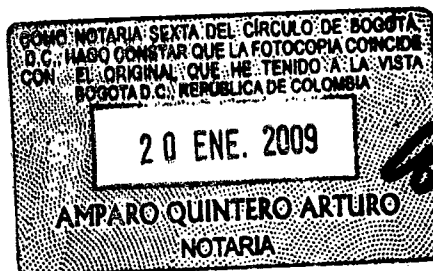
Signature

Executive Director

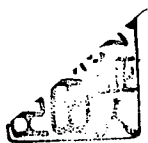
Member of the Board, General Manager,

Intellectual Property Dept.

Authorized Signing Officer



19
7



REGISTER NUMBER 334 / 2004

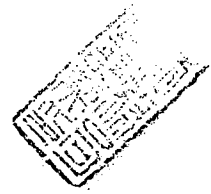
I hereby certify that this document was signed before me and that the signature appearing on the same is the true signature of Hiroshi Akimoto, Ph. D., Executive Director, Member of the Board, General Manager, Intellectual Property Department of Takeda Pharmaceutical Company Limited.

Dated this 14th day of December, 2004

10-8, Edobori 1-chome,
Nishi-ku, Osaka, Japan.

Kiyoomi Fujita
Kiyoomi Fujita
Notary attached
to The Osaka Legal
Affairs Bureau

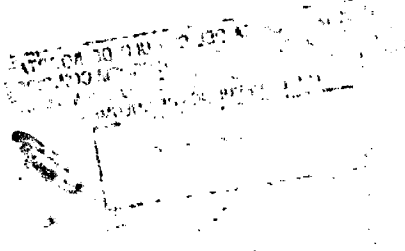




COMO NOTARIA SEXTA DEL CIRCULO DE BOGOTA
D.C. HAGO CONSTAR QUE LA FOTOCOPIA COINCIDE
CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA
BOGOTA D.C. REPUBLICA DE COLOMBIA

20 ENE. 2009

AMPARO QUINTERO ARTURO
NOTARIA



20
8



APOSTILLE

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. Country: **JAPAN**

This public document

2. has been signed by **Kiyoomi FUJITA**

3. acting in the capacity of **Notary Public of the Osaka
Legal Affairs Bureau**

4. bears the seal/stamp of **Kiyoomi FUJITA, Notary Public**

Certified

5. at **Osaka**

6. **DEC. 17. 2004**

7. by the **Ministry of Foreign Affairs**

8. No. **04149**

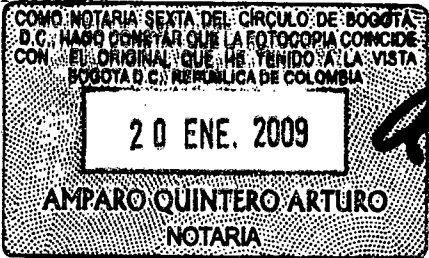
9. Seal/stamp:



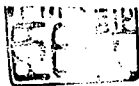
10. Signature:

Tsutomu HIGUCHI

For the Minister for Foreign Affairs



21
9



大阪法務局所属 公証人役場

認証登簿 平成16年 第 334 号

囑託人 武田薬品工業株式会社 常務取締役 知的財産部長 秋元浩
は、本職の面前でこの証書に署名した。

よって、その署名が本人の自筆であることを証する。

平成 16 年 12 月 14 日

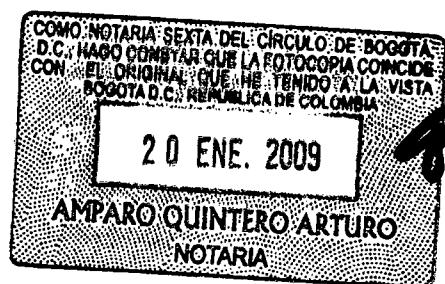
大阪市西区江戸堀1丁目10番8号（帝人殖産ビル内）

公証人 藤田清臣 役場において

大阪法務局所属

公 証 人

藤田清臣





THE OSAKA CHAMBER OF COMMERCE & INDUSTRY

2-8 HOMMACHIBASHI, CHUO-KU, OSAKA 540-0029, JAPAN.
FAX : (06) 6944-6248 TEL : (06) 6944-~~6412~~ 6411
URL : <http://www.osaka.cci.or.jp/>

November 17, 2004

To whom it may concern:

CERTIFICATE OF MEMBERSHIP

This is to certify that the undermentioned company is registered as a member of this Chamber.

Company name: Takeda Pharmaceutical Company Limited

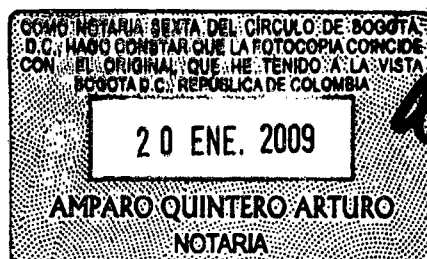
(The former company name in English was
Takeda Chemical Industries, Ltd.
until June 29, 2004.)

Address: 1-1, Doshomachi 4-chome, Chuo-ku, Osaka, Japan

Membership Number: KT-01-00080

The Osaka Chamber of Commerce & Industry

Yoshinobu Kobayashi
Authorized Signatory



A N2009149

NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

2005 FEB -4 A 2:33

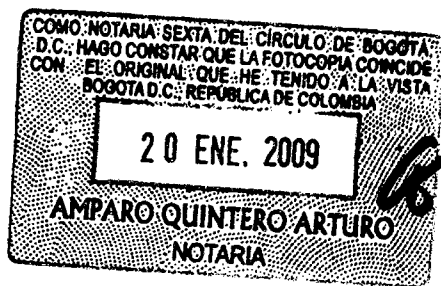
JOS
JEFE DE LEGALIZACIONES
SANTAFE DE BOGOTA D.C.

OFICIO DE RELACIONES
EXTERIORES

M. R. C.

085749

ESTA FIRMA APARECE EN EL
DOCUMENTO DESEMPENA
LAS FUNCIONES INDICADAS



EMBAJADA DE COLOMBIA - SECCION CONSULAR

Tokio, Japón, DICIEMBRE 20, 2004
No. 299

El encargado de las funciones consulares de Colombia

CERTIFICA:

Que el (la) Señor(a) YOSHINOBU KOBAYASHI, quien autoriza el presente documento, es la persona legalmente facultada para representar en la fecha señalada al (a la) CAMARA DE COMERCIO E INDUSTRIA, OSAKA y que la firma y sello que en el documento aparecen como suyos son las que usa y acostumbra para sus actos oficiales.

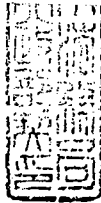
El Encargado de Funciones Consulares no asume responsabilidad alguna por el contenido del documento.

Firma del Encargado de Funciones Consulares

Derechos: US\$23.00

RAFAEL RICARDO OROZCO
Segundo Secretario

28
11



総第 3603 号



証 明

大阪法務局所属公証人

藤田清臣

平成 16 年 12 月 14 日付

平成 16 年 登簿 第 334 号

この認証の付与は、在職中の公証人が
その権限に基づいてしたものであり、
かつ、その押印は、真実のものであること
を証明する。

平成 16 年 12 月 17 日

平成 年 月 日

大阪法務局長

梅津和宏

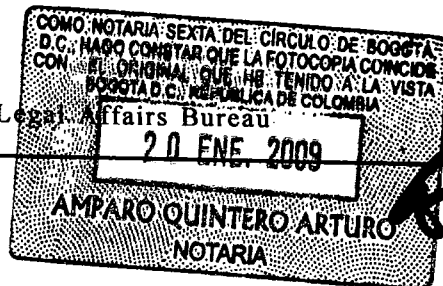


CERTIFICATE

This is to certify that the annexed Notarial Certificate has
been executed by Notary, duly authorized and practising in Osaka,
Japan, and that the Official seal appearing on the same is genuine.

Date 04.12.17

Director of the Osaka Legal Affairs Bureau



24
12

TRADUCCIÓN OFICIAL No. 02.04/05b realizada por Diego Vargas, Traductor Oficial, Resolución No. 0001 de 1999 del Ministerio de Justicia y registrado ante el Ministerio de Relaciones Exteriores de Colombia.

A continuación se traducen los sellos y legalizaciones de un documento por medio del cual **TAKEDA PHARMACEUTICAL COMPANY LIMIMTED** domiciliado en el 1-1, Doshomachi 4-chome, Chuo-ku, Osaka-shi, Osaka, Japón, otorga derechos de Representación y Poder a los Doctores EMILIO FERRERO, tpa. 31929; GONZALO PERDOMO, tpa. 831; LUZ CLEMENCIA DE PÁEZ, tpa. 23555; y GERMÁN CAVELIER, tpa. 832, domiciliados en la Carrera 4 No. 72-35, Bogotá, Colombia.

Dado y firmado el 14 de diciembre de 2004 en Osaka, Japón.

Firma Ilegible

Firma Hiroshi Akimoto Ph. D.

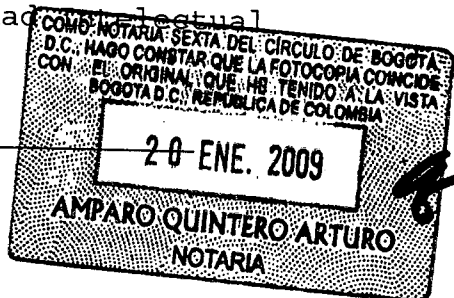
Director Ejecutivo

Miembro de la Junta, Gerente General,

Departamento de Propiedad Intelectual

Signatario Autorizado

REGISTRO NÚMERO 334 / 2004



Por el presente certifico que este documento fue firmado ante mí y que la firma que aparece en el mismo es la firma auténtica de Hiroshi Akimoto, Ph. D., Director Ejecutivo, Miembro de la Junta, Gerente General, Departamento de Propiedad Intelectual de Takeda Pharmaceutical Company Limited.

Expedido hoy 14 de diciembre de 2004

10-8, Edobori 1-chome

28
13

Nishi-ku, Osaka, Japón

Firma ilegible

Kiyoomi Fujita
Notario adjunto a la
Oficina de Asuntos Legales de Osaka

DOCUMENTO ANTERIOR EN JAPONÉS

(Anexo)

Texto en Japonés

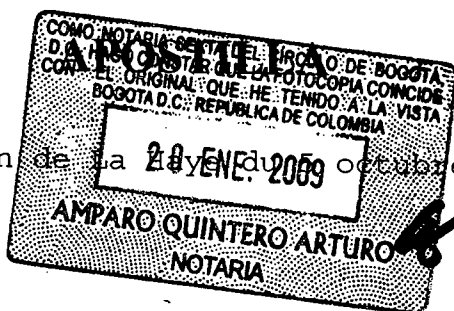
CERTIFICADO

El presente es para certificar que el Certificado Notarial anexo ha sido suscrito por un notario debidamente autorizado y en ejercicio en Osaka, Japón, y que el sello oficial que aparece en el mismo es auténtico.

Fecha: 04.12.17

Director de la Oficina de Asuntos Legales de Tokio

(Convention de la Haye du 28 ENE. 2009 octubre 1961)



1. País: JAPÓN

Este documento público

2. ha sido firmado por Kiyoomi FUJITA

3. actuando en calidad de Director de la Oficina de Asuntos Legales de Tokio

4. lleva el sello/estampilla de Kiyoomi FUJITA, Notario Público

La Cámara de Comercio e Industria de Osaka

Firma Ilegible

Yoshinobu Kobayashi

Signatario Autorizado

(Respaldo)

Certificado No. 299 del 20 de diciembre de 2004 expedido por la EMBAJADA DE COLOMBIA en Tokio, Japón, en donde se certifica que YOSHINOBU KOBAYASHI está legalmente facultado para firmar a nombre de la Cámara de Comercio e Industria de Osaka y que su firma en el anterior documento es auténtica.

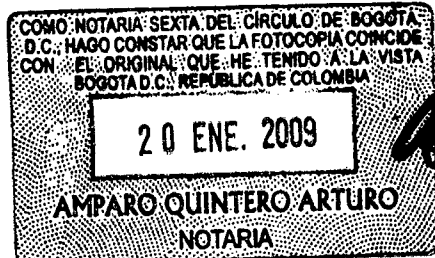
Firmado por RAFAEL RICARDO OROZCO, Segundo Secretario.

Pagados los derechos consulares.

Legalización de la firma anterior con el No. 085749 expedida por el Jefe de Legalizaciones del Ministerio de Relaciones Exteriores en Santafe de Bogotá el 4 de febrero de 2005.

Es traducción fiel y completa de la cual se deja copia en esta oficina para su confrontación.

DVZ/ID-6472/WPCL002G/COLO 14656-845-001-0



Diego F. Vargas
DIEGO F. VARGAS Z.
TRADUCTOR E INTERPRETE OFICIAL
ESPAÑOL - INGLES - INGLES - ESPAÑOL
RES. 0001 DE ENERO 4 DE 1999
MINISTERIO DE JUSTICIA

COMO NOTARIO SEXTO DEL CIRCULO DE SANTAFE DE BOGOTA, HAGO CONSTAR QUE LA(S) FIRMA(S) DE Diego Quintero COINCIDE(N) CON LA FIRMA REGISTRADA POR EL (ELLOS) EN ESTA NOTARIA SANTAFE DE BOGOTA, 08 FEB 2005

 CODEX JURIS CIVILIS

NO SE ASUME RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

2005 FEB - 8 P 2:40

1003

JEFE DE LEGALIZACIONES BOGOTA D.C.



MINISTERIO DE RELACIONES EXTERIORES

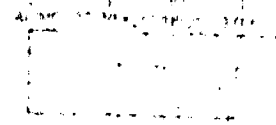
313395

Diego Quintero
CUPA FIRMA APARECE EN EL DOCUMENTO DESEMPENA LAS FUNCIONES INDICADAS

COMO NOTARIA SEXTA DEL CIRCULO DE BOGOTA D.C., HAGO CONSTAR QUE LA FOTOCOPIA COINCIDE CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA BOGOTA D.C. REPUBLICA DE COLOMBIA

20 ENE. 2009

AMPARO QUINTERO ARTURO
NOTARIA



Certificado

2A
15

5. en Osaka
6. DIC 17 DE 2004
7. por el Ministerio de Relaciones Exteriores
8. No. 04149

Diego F. Vargas
DIEGO F. VARGAS
TRADUCTOR E INTERPRETE OFICIAL
ESPAÑOL - INGLÉS - INGLÉS - ESPAÑOL
RES. 0001 DE ENERO 4 DE 1999
MINISTERIO DE JUSTICIA

9. Sello/estampilla

10. Firma:



Firma Ilegible

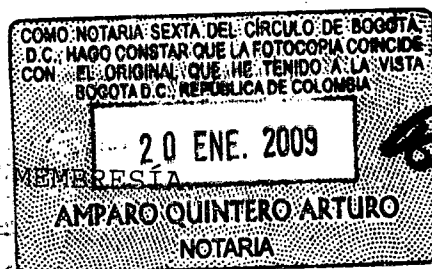
Tsutomu HIGUCHI

Por el Ministro de Relaciones Exteriores

LA CÁMARA DE COMERCIO E INDUSTRIA DE OSAKA
2-8 HOMMACHIBASHI, CHUO-KU, OSAKA 540-0029, JAPÓN
FAX: (06) 6944-6248 TEL: 6944-6413 6411
URL: <http://www.osaka.cci.or.jp/>

Noviembre 17 de 2004

A quién pueda interesar:



CERTIFICADO DE MEMBERSIA

El presente es para certificar que la siguiente compañía está registrada como miembro de esta Cámara.

Nombre de la compañía: Takeda Pharmaceutical Company Limited

(El nombre anterior de la compañía en inglés fue Takeda Chemical Industries, Ltd. hasta el 29 de junio de 2004.)

Dirección: 1-1, Doshomachi 4-chome, Chuo-ku, Osaka, Japón

Número de Membresía: KT-01-00080

NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

MINISTERIO DE
RELACIONES EXTERIORES

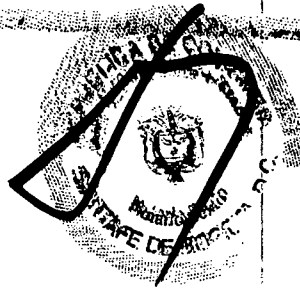
2005 FEB - 8 P 2:39

ucs
JEFE DE LEGALIZACIONES
BOGOTÁ D.C.

3133911

Diego Vargas
CUIA FIRMA APARECE EN EL
DOCUMENTO DESEMPENA
LAS FUNCIONES INDICADAS

COMO NOTARIO SEXTO DEL CIRCULO DE SANTAFE DE
BOGOTA HAGO CONSTAR QUE LA(S) FIRMA(S) DE
Diego Lezama
Diego
COINCIDE(N) CON LA FIRMA REGISTRADA POR
EL (ELLOS) EN ESTA NOTARIA
SANTAFE DE BOGOTA, 08 FEB 2005
CODEX JURIS CIVILIS



COMO NOTARIA SEXTA DEL CIRCULO DE BOGOTÁ
D.C. HAGO CONSTAR QUE LA FOTOCOPIA COINCIDE
CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA
BOGOTÁ D.C. REPUBLICA DE COLOMBIA
20 ENE. 2009
AMPARO QUINTERO ARTURO
NOTARIA

28
16

DESCRIPTION
SOLID PREPARATION
Technical Field

The present invention relates to a solid
5 preparation comprising an insulin sensitizer and an
active ingredient (except insulin sensitizers), which is
useful as a therapeutic drug for diabetes and the like.

Background Art

There are the following reports on preparations
10 containing an insulin sensitizer such as a
thiazolidinedione and the like and an active ingredient
(except insulin sensitizers).

- 1) A pharmaceutical agent containing an insulin
sensitizer in combination with at least one member from
15 an α -glucosidase inhibitor, an aldose reductase
inhibitor, a biguanide, a statin compound, a squalene
synthetase inhibitor, a fibrate compound, an LDL
catabolism enhancer and an angiotensin converting enzyme
inhibitor (EP749751A).
- 20 2) A pharmaceutical composition containing an insulin
sensitizer, a biguanide antihyperglycaemic agent and a
pharmaceutically acceptable carrier (WO98/57634,
US2002/0004515A).
- 3) A pharmaceutical composition containing a
25 thiazolidinedione, metformin hydrochloride and a
pharmaceutically acceptable carrier, wherein the
thiazolidinedione is formulated upon the surface of
metformin hydrochloride (WO01/35940).
- 4) A pharmaceutical composition containing a
30 thiazolidinedione, metformin hydrochloride and a
pharmaceutically acceptable carrier, wherein the
thiazolidinedione and metformin hydrochloride are
respectively dispersed in pharmaceutically acceptable
carriers of their own (WO01/35941).

- 29
17
- 5) A core formulation comprising (a) a first layer containing pioglitazone hydrochloride or a pharmaceutically acceptable salt thereof as an active ingredient, and (b) a core containing a biguanide as an active ingredient, wherein at least a portion of the core is enclosed by said first layer (WO01/82875).
- 6) a composition for treating diabetes, which contains an insulin sensitizer and an antidiabetic agent (USP6153632, WO02/04024).

10 **Disclosure of the Invention**

The present invention aims at providing a solid preparation comprising an insulin sensitizer and an active ingredient (except insulin sensitizers), which is useful as a therapeutic drug for diabetes and the like and which is superior in preparation characteristics such as content uniformity and dissolution property of the insulin sensitizer and the active ingredient (except insulin sensitizers), preparation hardness and the like.

The present inventors have found that a solid preparation superior in content uniformity of insulin sensitizer and preparation hardness can be obtained by, when producing a solid preparation containing an insulin sensitizer and an active ingredient (except insulin sensitizers), uniformly dispersing both components. The present inventors have further studied based on this finding and, as a result, completed the present invention.

That is, the present invention relates to

- 1) a solid preparation having a phase wherein an insulin sensitizer and an active ingredient (except insulin sensitizers) are uniformly dispersed, and a hardness of 100 to 400N;
- 2) the solid preparation of the aforementioned 1), wherein the active ingredient is a biguanide;

- 30
18
- 3) the solid preparation of the aforementioned 2), wherein the biguanide is metformin hydrochloride;
 - 4) a solid preparation having a phase wherein an insulin sensitizer and an active ingredient (except insulin sensitizers) having a ratio of median size thereof to the median size of said insulin sensitizer of 0.5 to 15 are uniformly dispersed;
 - 5) the solid preparation of the aforementioned 4), wherein the active ingredient is a biguanide;
 - 10 6) the solid preparation of the aforementioned 5), wherein the biguanide is metformin hydrochloride;
 - 7) a solid preparation having a phase wherein an insulin sensitizer and an active ingredient (except insulin sensitizers) are uniformly dispersed, and a coefficient of variation of the insulin sensitizer content of not more than 6%;
 - 15 8) the solid preparation of the aforementioned 7), wherein the active ingredient is a biguanide;
 - 9) the solid preparation of the aforementioned 8), wherein the biguanide is metformin hydrochloride;
 - 20 10) a solid preparation having a phase wherein an insulin sensitizer and an active ingredient (except insulin sensitizers) are uniformly dispersed, which elutes out not less than 70% of the insulin sensitizer at 30 min after in a dissolution test according to a Paddle Method using a hydrochloric acid-potassium chloride buffer (pH 2.0) as a test solution at 37°C, 50 rpm;
 - 25 11) the solid preparation of the aforementioned 10), wherein the active ingredient is a biguanide;
 - 30 12) the solid preparation of the aforementioned 11), wherein the biguanide is metformin hydrochloride;
 - 13) a solid preparation having a phase wherein pioglitazone hydrochloride and metformin hydrochloride

8
19

having a ratio of median size thereof to the median size of said pioglitazone hydrochloride of 0.5 to 15 are uniformly dispersed;

14) the solid preparation of the aforementioned 13),
5 which is film-coated; and the like.

The insulin sensitizer to be used in the present invention may be any pharmaceutical agent as long as it restores damaged insulin receptor function and improves insulin resistance. As specific examples of the insulin
10 sensitizer, the following compounds and salts thereof can be mentioned:

5-[4-[2-(5-ethyl-2-pyridyl)ethoxy]benzyl]-2,4-thiazolidinedione (general name: pioglitazone);
5-[[4-[2-(methyl-2-pyridinylamino)ethoxy]phenyl]methyl]-
15 2,4-thiazolidinedione (general name: rosiglitazone);
5-[[6-(2-fluorobenzyloxy)-2-naphthyl]methyl]-2,4-thiazolidinedione (general name: netoglitazone);
5-(2,4-dioxothiazolidin-5-ylmethyl)-2-methoxy-N-[4-(trifluoromethyl)benzyl]benzamide (KRP-297);
20 4-[4-[2-(5-methyl-2-phenyloxazol-4-yl)ethoxy]benzyl]isoxazolidine-3,5-dione (JTT-501);
FK-614; Tesaglitazar (AZ-242); Ragaglitazar (NN-622); BMS-298585; ONO-5816; CS-011; BM-13-1258; LM-4156; MBX-102; LY-519818; MX-6054; LY-510929; and (E)-4-[4-(5-
25 methyl-2-phenyl-4-oxazolylmethoxy)benzyloxyimino]-4-phenylbutyric acid.

As the salt of the above-mentioned compound, pharmacologically acceptable salts such as salts with inorganic base, salts with organic base, salts with
30 inorganic acid, salts with organic acid, salts with basic or acidic amino acid and the like can be mentioned.

As preferable examples of the salts with inorganic base, for example, salts with alkali metals (e.g. sodium, potassium and the like), alkaline earth metals (e.g.

calcium, magnesium and the like), aluminum, ammonium and the like can be mentioned.

As preferable examples of the salts with organic base, for example, salts with trimethylamine, triethylamine, pyridine, picoline, ethanolamine, diethanolamine, triethanolamine, dicyclohexylamine, N,N-dibenzylethylenediamine and the like can be mentioned.

As preferable examples of the salts with inorganic acid, for example, salts with hydrochloric acid, hydrobromic acid, nitric acid, sulfuric acid, phosphoric acid and the like can be mentioned.

As preferable examples of the salts with organic acid, for example, salts with formic acid, acetic acid, trifluoroacetic acid, fumaric acid, oxalic acid, tartaric acid, maleic acid, citric acid, succinic acid, malic acid, methanesulfonic acid, benzenesulfonic acid, p-toluenesulfonic acid and the like can be mentioned.

As preferable examples of the salts with basic amino acid, for example, salts with arginine, lysine, ornithine and the like can be mentioned, and as preferable examples of the salts with acidic amino acid, for example, salts with aspartic acid, glutamic acid and the like can be mentioned.

The insulin sensitizer is preferably pioglitazone hydrochloride, rosiglitazone maleate and the like, and particularly preferably pioglitazone hydrochloride.

In the present invention, two or more kinds of the insulin sensitizers may be used at an appropriate ratio.

The median size of the insulin sensitizer is preferably 1-100 μm , more preferably 1-70 μm . Particularly, when the insulin sensitizer is pioglitazone hydrochloride, the median size of pioglitazone hydrochloride is preferably 1-25 μm , more preferably 2-21 μm . Particularly, by the use of

3/5
21

pioglitazone hydrochloride having a median size of 2 to 10 μm , a solid preparation superior in dissolution property of pioglitazone hydrochloride can be obtained.

The above-mentioned preferable median size is
5 applied to an insulin sensitizer used as a starting material (including a pulverized product obtained by pulverizing, a mixed pulverized product obtained by pulverizing together with an excipient, and the like during the production process of a solid preparation)
10 for producing the solid preparation of the present invention. In other words, the median size of an insulin sensitizer may have changed due to the coagulation of insulin sensitizer and the like, during the production process of the solid preparation of the present
15 invention, or during the process of preserving the solid preparation after production.

In the present specification, by the median size is meant a particle size that divides crude particles from fine granules at 50% each in weight distribution or
20 number distribution. The median size can be measured using, for example, a known measurement device such as a laser diffraction particle distribution apparatus (e.g., HELOS&RODOS (trade name, manufactured by SYMPATEC GmbH) and the like.

25 As the insulin sensitizer having a desired median size mentioned above, for example, a commercially available product can be used. In addition, the insulin sensitizer having a desired median size can be also produced by pulverizing an insulin sensitizer having a
30 large median size together with an excipient such as microcrystalline cellulose and the like as necessary. Here, the pulverization is performed according to a known method using, for example, a cutter mill, a hammer mill, a jet mill and the like.

22

In particular, when a solid preparation is produced using an insulin sensitizer having a weak binding force and a comparatively large median size, use of a large amount of additives such as a binder and the like, and the like may be designed to achieve sufficient preparation hardness. However, by making the median size of an insulin sensitizer smaller, a large amount of additives such as a binder and the like becomes unnecessary, which makes it possible to increase the drug content of a solid preparation.

As for the insulin sensitizer having a desired median size mentioned above, the dispersibility thereof is preferably such that "particles of not more than 0.1 μm are contained at not more than 10% of the total amount, and particles of not less than 1000 μm are contained at not more than 10% of the total amount".

As the active ingredient (except insulin sensitizers) to be used in the present invention, therapeutic agents for diabetes, therapeutic agents for diabetic complications, therapeutic agents for hyperlipidemia, antihypertensive agents, antiobesity agents, diuretics, antithrombotic agents and the like can be mentioned. These active ingredients may be a low-molecular-weight compound, a high-molecular-weight protein, polypeptide or antibody, a vaccine and the like.

The active ingredient may be a mixture of two or more kinds of components at an appropriate ratio.

Examples of the therapeutic agents for diabetes include insulin preparations (e.g., animal insulin preparations extracted from the pancreas of bovine, swine; human insulin preparations synthesized by genetic engineering techniques using *Escherichia coli* or yeast; zinc insulin; protamine zinc insulin; fragments or derivatives of insulin (e.g., INS-1 etc.) and the like),

38
73

α -glucosidase inhibitors (e.g., voglibose, acarbose, miglitol, emiglitate etc.), biguanide (e.g., phenformin, metformin, buformin, or a salt thereof (e.g., hydrochloride, fumarate, succinate) etc.), insulin
5 secretagogues [sulfonylureas (e.g., tolbutamide, glibenclamide, gliclazide, chlorpropamide, tolazamide, acetohexamide, glyclopyramide, glimepiride, glipizide, glybuzole etc.), repaglinide, nateglinide, mitiglinide or calcium salt hydrate thereof, GLP-1 etc.],
10 dipeptidylpeptidase IV inhibitors (e.g., NVP-DPP-278, PT-100, NVP-DDP-728, LAF237, etc.), β 3 agonists (e.g., CL-316243, SR-58611-A, UL-TG-307, SB-226552, AJ-9677, BMS-196085, AZ-40140 etc.), amylin agonists (e.g., pramlintide etc.), phosphotyrosine phosphatase
15 inhibitors (e.g., vanadic acid etc.), gluconeogenesis inhibitors (e.g., glycogen phosphorylase inhibitors, glucose-6-phosphatase inhibitors, glucagon antagonists etc.) and SGLUT (sodium-glucose cotransporter) inhibitors (e.g., T-1095 etc.).
20 Examples of the therapeutic agents for diabetic complications include aldose reductase inhibitors (e.g., tolrestat, epalrestat, zenarestat, zopolrestat, minalrestat, fidarestat (SNK-860), CT-112 etc.), neurotrophic factors (e.g., NGF, NT-3, BDNF etc.),
25 neurotrophin production-secretion promoters [e.g., neurotrophin production-secretion promoters described in WO01/14372 (e.g., 4-(4-chlorophenyl)-2-(2-methyl-1-imidazolyl)-5-(3-(2-methylphenoxy)propyl)oxazole and the like)], PKC inhibitors (e.g., LY-333531 etc.), AGE
30 inhibitors (e.g., ALT946, pimagedine, pyratoxanthine, N-phenacylthiazolium bromide (ALT766), EXO-226 etc.), active oxygen scavengers (e.g., thiocetic acid etc.) and cerebral vasodilators (e.g., tiapride, mexiletine etc.).

Examples of the therapeutic agents for

36
14

hyperlipidemia include HMG-CoA reductase inhibitors (e.g., pravastatin, simvastatin, lovastatin, atorvastatin, fluvastatin, lipantil, cerivastatin, itavastatin, ZD-4522, or their salts (e.g., sodium salts, calcium salts, etc.), etc.), fibrate compounds (e.g., bezafibrate, beclofibrate, binifibrate, ciprofibrate, clinofibrate, clofibrate, clofibric acid, etofibrate, fenofibrate, gemfibrozil, nicofibrate, pirifibrate, ronifibrate, simfibrate, theofibrate etc.), squalene synthase inhibitors (e.g., compounds described in WO97/10224 (e.g., 1-[[[(3R,5S)-1-(3-acetoxy-2,2-dimethylpropyl)-7-chloro-5-(2,3-dimethoxyphenyl)-2-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-4,1-benzooxazepin-3-yl]acetyl]piperidine-4-acetic acid, etc.), ACAT inhibitors (e.g., Avasimibe, Eflucimibe etc.), anion exchange resins (e.g., colestyramine etc.), probucol, nicotinic acid drugs (e.g., nicomol, niceritrol etc.), ethyl icosapentate, plant sterols (e.g., soysterol, γ -oryzanol etc.) and the like.

Examples of the antihypertensive agents include angiotensin converting enzyme inhibitors (e.g., captopril, enalapril, delapril etc.), angiotensin II antagonists (e.g., candesartan cilexetil, losartan, eprosartan, valsartan, telmisartan, irbesartan, tasosartan etc.), calcium antagonists (e.g., manidipine, nifedipine, nicardipine, amlodipine, efonidipine etc.), potassium channel openers (e.g., levcromakalim, L-27152, AL 0671, NIP-121 etc.), clonidine and the like.

Examples of the antiobesity agents include antiobesity agents acting on the central nervous system (e.g., dexfenfluramine, fenfluramine, phentermine, sibutramine, amfepramone, dexamphetamine, mazindol, phenylpropanolamine, clobenzorex etc.), pancreatic lipase inhibitors (e.g., orlistat etc.), β 3 agonists

3A
15

(e.g., CL-316243, SR-58611-A, UL-TG-307, SB-226552, AJ-9677, BMS-196085, AZ-40140 etc.), peptidic anorexiant (e.g., leptin, CNTF (Ciliary Neurotropic Factor) etc.), cholecystokinin agonists (e.g., lintitript, FPL-15849 etc.) and the like.

Examples of the diuretics include xanthine derivatives (e.g., sodium salicylate and theobromine, calcium salicylate and theobromine etc.), thiazide preparations (e.g., ethiazide, cyclopenthiazide, trichloromethiazide, hydrochlorothiazide, hydroflumethiazide, benzylhydrochlorothiazide, penflutizide, polythiazide, methyclothiazide etc.), antialdosterone preparations (e.g., spironolactone, triamterene etc.), carbonate dehydratase inhibitors (e.g., acetazolamide etc.), chlorobenzenesulfonamide preparations (e.g., chlortalidone, mefruside, indapamide etc.), azosemide, isosorbide, etacrynic acid, piretanide, bumetanide, furosemide and the like.

Examples of the antithrombotic agents include heparin (e.g., heparin sodium, heparin calcium, dalteparin sodium etc.), warfarin (e.g., warfarin potassium etc.), anti-thrombin drugs (e.g., aragatroban etc.), thrombolytic agents (e.g., urokinase, tisokinase, alteplase, nateplase, monteplase, pamiteplase etc.), platelet aggregation inhibitors (e.g., ticlopidine hydrochloride, cilostazol, ethyl icosapentate, beraprost sodium, sarpogrelate hydrochloride etc.) and the like.

The active ingredient (except insulin sensitizers) to be used in the present invention is preferably a therapeutic agent for diabetes, more preferably a biguanide and a sulfonylurea, particularly preferably metformin or a salt thereof (preferably metformin hydrochloride).

The median size of the active ingredient (except

insulin sensitizers) is preferably 0.5 to 1000 μm , more preferably 1 to 200 μm . Particularly, when the active ingredient is a biguanide (preferably metformin hydrochloride), the median size of the biguanide
5 (preferably metformin hydrochloride) is preferably 10 to 100 μm , more preferably 10 to 80 μm .

The above-mentioned preferable median size is applied to an active ingredient (except insulin sensitizers) used as a starting material (including a
10 pulverized product obtained by pulverizing, a mixed pulverized product obtained by pulverizing together with an excipient, and the like, during the production process of a solid preparation) for producing the solid preparation of the present invention. In other words,
15 the median size of an active ingredient may have changed due to the coagulation of the active ingredient and the like, during the production process of the solid preparation of the present invention, or during the process of preserving the solid preparation after
20 production.

As the active ingredient (except insulin sensitizers) having a desired median size mentioned above, for example, a commercially available product can be used. In addition, the active ingredient having a
25 desired median size can be also produced by pulverizing an active ingredient having a large median size. Here, the pulverization is performed according to a known method using, for example, a cutter mill, a hammer mill, a jet mill and the like.

30 In particular, when a solid preparation is produced using an active ingredient having a weak binding force and a comparatively large median size, use of a large amount of additives such as a binder and the like, and the like may be designed to achieve sufficient

89
12

preparation hardness. However, by making the median size of an active ingredient smaller, a large amount of additives such as a binder and the like becomes unnecessary, which makes it possible to increase the
5 drug content of the solid preparation.

As for the active ingredient (except insulin sensitizers) having a desired median size mentioned above, the dispersibility thereof is preferably such that "particles of not more than 0.1 μm are contained at
10 not more than 1% of the total amount, and particles of not less than 3000 μm are contained at not more than 10% of the total amount".

The ratio of the median size of the aforementioned active ingredient (except insulin sensitizers) to the
15 median size of the aforementioned insulin sensitizer is preferably 0.5 to 15, more preferably 0.5 to 10.

By employing such ratio of the median size, the insulin sensitizer and the active ingredient can be dispersed more uniformly.

20 The above-mentioned preferable ratio is applied to an insulin sensitizer and an active ingredient used as a starting material (including a pulverized product obtained by pulverizing, a mixed pulverized product obtained by pulverizing together with an excipient, and
25 the like, during the production process of a solid preparation) for producing the solid preparation of the present invention. In other words, the above-mentioned preferable ratio may have changed during the production process of the solid preparation of the present
30 invention, or during the process of preserving the solid preparation after production.

The most preferable combination of an insulin sensitizer and an active ingredient (except insulin sensitizers) in the solid preparation of the present

invention is that of pioglitazone hydrochloride and metformin hydrochloride.

The solid preparation of the present invention has a phase (part) wherein an insulin sensitizer and an
5 active ingredient (except insulin sensitizers) are uniformly dispersed.

That is, the solid preparation of the present invention may be a preparation wherein an insulin sensitizer and an active ingredient (except insulin
10 sensitizers) are uniformly dispersed in the entirety of the preparation, or may be a preparation partially containing such preparation, such as a coated preparation obtained by coating a preparation wherein an
15 insulin sensitizer and an active ingredient (except insulin sensitizers) are uniformly dispersed in the entirety of the preparation, and the like.

In the present invention, as a dosage form of a solid preparation, for example, tablet, capsule, granule, powder, troche and the like can be mentioned. The dosage
20 form of a solid preparation is preferably tablet. Furthermore, the shape of the solid preparation may be any such as round, caplet, oblong and the like. When the weight of the solid preparation is large, the shapes of caplet and oblong are preferable from the aspect of easy
25 administration.

The solid preparation of the present invention may contain an additive conventionally used for the technical field of formulation of preparations. As such additive, for example, excipient, disintegrant, binder,
30 lubricant, coloring agent, pH adjusting agent, surfactant, stabilizer, acidulant, flavor, glidant and the like can be mentioned. These additives are used in the amounts conventionally employed in the technical field of formulation of preparations.

As the excipient, for example, starches such as cornstarch, potato starch, wheat starch, rice starch, partly pregelatinized starch, pregelatinized starch, porous starch and the like; sugars and sugar alcohols
5 such as lactose, fructose, glucose, mannitol, sorbitol and the like; anhydrous calcium phosphate, microcrystalline cellulose, precipitated calcium carbonate, calcium silicate and the like can be mentioned.

10 As the disintegrant, for example, carboxymethyl cellulose, calcium carboxymethyl cellulose, sodium carboxymethyl starch, croscarmellose sodium, crospovidone, low-substituted hydroxypropyl cellulose, hydroxypropyl starch and the like are used. The amount
15 of the disintegrant to be used is preferably 0.5-25 parts by weight, more preferably 1-15 parts by weight, per 100 parts by weight of the solid preparation.

As the binder, for example, hydroxypropyl cellulose, hydroxypropylmethyl cellulose,
20 polyvinylpyrrolidone, gum arabic powder and the like can be mentioned. The amount of the binder to be used is preferably 0.1-50 parts by weight, more preferably 0.5-40 parts by weight, per 100 parts by weight of the solid preparation. The binder is preferably hydroxypropyl
25 cellulose or polyvinylpyrrolidone. Particularly, when the active ingredient to be used in the present invention is metformin hydrochloride, polyvinylpyrrolidone is preferable.

Preferable examples of the lubricant include
30 magnesium stearate, calcium stearate, talc, sucrose esters of fatty acids, sodium stearyl fumarate and the like.

As the coloring agent, for example, food colors such as Food Yellow No. 5, Food Red No. 2, Food Blue No.

30
2 and the like, food lake colors, diiron trioxide and the like can be mentioned.

As the pH adjusting agent, citrate, phosphate, carbonate, tartrate, fumarate, acetate, amino acid salt
5 and the like can be mentioned.

As the surfactant, sodium lauryl sulfate, polysorbate 80, polyoxyethylene (160) polyoxypropylene (30) glycol and the like can be mentioned.

As the stabilizer, for example, tocopherol,
10 tetrasodium edetate, nicotinamide, cyclodextrins and the like can be mentioned.

As the acidulant, for example, ascorbic acid, citric acid, tartaric acid, malic acid and the like can be mentioned.

15 As the flavor, for example, menthol, peppermint oil, lemon oil, vanillin and the like can be mentioned.

As the glidant, for example, light silicic anhydride, hydrated silicon dioxide and the like can be mentioned. As used herein, light silicic anhydride may
20 be any as long as it contains silicon dioxide hydrate ($\text{SiO}_2 \cdot n\text{H}_2\text{O}$) (n is an integer) as the main component, and as concrete examples thereof, Sylysia320 (trade name, Fuji Silysia Chemical Ltd.), AEROSIL200 (trade name, NIPPON AEROSIL CO., LTD.) and the like can be mentioned.

25 The above-mentioned additives may be used in a mixture of two or more kinds thereof at an appropriate ratio.

The insulin sensitizer content of the solid preparation of the present invention is, for example,
30 0.01-100 parts by weight, preferably 1-99 parts by weight, per 100 parts by weight of the solid preparation of the present invention.

Particularly, when the insulin sensitizer is pioglitazone hydrochloride, the pioglitazone

43
31

hydrochloride content of the solid preparation of the present invention is, for example, preferably 0.01-15 parts by weight, more preferably 0.5-10 parts by weight, per 100 parts by weight of the solid preparation of the present invention.

The content of the active ingredient (except insulin sensitizers) in the solid preparation of the present invention is, for example, 0.1-100 parts by weight, preferably 1-99 parts by weight, per 100 parts by weight of the solid preparation of the present invention.

Particularly, when the active ingredient (except insulin sensitizers) is biguanide (preferably metformin hydrochloride), the biguanide (preferably metformin hydrochloride) content of the solid preparation of the present invention is, for example, preferably 5-98 parts by weight, more preferably 15-96 parts by weight, per 100 parts by weight of the solid preparation of the present invention.

The solid preparation of the present invention can be produced by, for example, uniformly mixing an insulin sensitizer and an active ingredient (except insulin sensitizers) with the aforementioned additives as necessary, or uniformly mixing after granulating, and then compression-molding.

Here, mixing is performed using, for example, a mixer such as a V-type mixer, a tumbler mixer and the like, and granulation is performed using, for example, a high speed mixer granulator, a fluid bed granulator-dryer and the like. For compression-molding, for example, punching is done generally at a pressure of 5-35 kN/cm² using a single punch tableting machine, a rotary tableting machine and the like.

For compression-molding using the aforementioned

tableting machine, a tapered die is preferably used for preventing capping.

The solid preparation of the present invention is preferably produced by granulating an insulin sensitizer and an active ingredient (except insulin sensitizers) together with additives as necessary, such as excipient, glidant and the like, while spraying a solvent (e.g., water, ethanol) containing a binder (preferably polyvinylpyrrolidone when the active ingredient is metformin hydrochloride) dispersed or dissolved therein, drying the obtained granules, mixing the granules with additives such as excipient, disintegrant, lubricant and the like and then compression-molding the mixture.

A coated preparation can be also produced by coating a molded product obtained by compression-molding as mentioned above with a coating base.

As the coating base here, for example, a sugar coating base, a water-soluble film coating base, an enteric film coating base, a sustained-release film coating base and the like can be mentioned.

As the sugar coating base, sucrose is used, and one or more kinds selected from talc, precipitated calcium carbonate, gelatin, gum arabic, pullulan, carnauba wax and the like may be further used in combination.

As the water-soluble film coating base, for example, cellulose polymers such as hydroxypropyl cellulose, hydroxypropylmethyl cellulose, hydroxyethyl cellulose, methylhydroxyethyl cellulose etc.; synthetic polymers such as polyvinylacetal diethylaminoacetate, aminoalkyl methacrylate copolymer E [Eudragit E (trade name), Rohm Pharma], polyvinylpyrrolidone etc.; polysaccharides such as pullulan etc.; and the like can be mentioned.

44
33

As the enteric film coating base, for example, cellulose polymers such as hydroxypropylmethyl cellulose phthalate, hydroxypropylmethyl cellulose acetate succinate, carboxymethylethyl cellulose, cellulose acetate phthalate etc.; acrylic polymers such as methacrylic acid copolymer L [Eudragit L (trade name), Rohm Pharma], methacrylic acid copolymer LD [Eudragit L-30D55 (trade name), Rohm Pharma], methacrylic acid copolymer S [Eudragit S (trade name), Rohm Pharma] etc.; naturally occurring substances such as shellac etc.; and the like can be mentioned.

As the sustained-release film coating base, for example, cellulose polymers such as ethyl cellulose etc.; acrylic polymers such as aminoalkyl methacrylate copolymer RS [Eudragit RS (trade name), Rohm Pharma], ethyl acrylate-methyl methacrylate copolymer suspension [Eudragit NE (trade name), Rohm Pharma] etc.; and the like can be mentioned.

The aforementioned coating bases may be used after mixing with two or more kinds thereof at appropriately ratios. For coating, coating additives may be used.

As the coating additive, for example, light shielding agent and/or coloring agent such as titanium oxide, talc, diiron trioxide and the like; plasticizers such as polyethylene glycol, triethyl citrate, castor oil, polysorbates and the like; organic acids such as citric acid, tartaric acid, malic acid, ascorbic acid and the like; and the like can be mentioned.

The coating is performed according to known methods, for example, using a film coating equipment.

When a coated preparation is produced by coating the above-mentioned molded product, the proportion of the molded product is generally 70-99 parts by weight, preferably 90-98 parts by weight, per 100 parts by

weight of the coated preparation.

In addition, a mark or a letter may be printed on the solid preparation of the present invention for identifiability, and a separating line may be made to facilitate division.

From the aspects of preparation strength and the like, the solid preparation of the present invention is preferably film coated.

The solid preparation of the present invention preferably has a hardness of 100 to 400N.

The solid preparation of the present invention preferably has a phase wherein an insulin sensitizer and an active ingredient (except insulin sensitizers), which has a ratio of median size thereof to the median size of said insulin sensitizer of 0.5 to 15 (preferably 0.5 to 10), are uniformly dispersed.

The above-mentioned preferable ratio is applied to an insulin sensitizer and an active ingredient used as a starting material (including a pulverized product obtained by pulverizing, a mixed pulverized product obtained by pulverizing together with an excipient, and the like, during the production process of a solid preparation) for producing the solid preparation of the present invention. In other words, the above-mentioned preferable ratio may have changed during the production process of the solid preparation of the present invention, or during the process of preserving the solid preparation after production.

The solid preparation of the present invention preferably shows a coefficient of variation of the insulin sensitizer content of not more than 6%. The coefficient of variation is preferably not more than 4%.

As used herein, the "coefficient of variation of the insulin sensitizer content" is a percentage (%)

43
35

obtained by calculating the average value and the standard deviation of insulin sensitizer contents of plural solid preparations and dividing the standard deviation by the average value. The insulin sensitizer
5 content of the solid preparation can be measured by known methods (e.g., liquid chromatography).

The solid preparation of the present invention preferably elutes out not less than 70% of the insulin sensitizer at 30 min after in a dissolution test
10 according to a Paddle Method using a hydrochloric acid-potassium chloride buffer (pH 2.0) as a test solution at 37°C, 50 rpm.

Here, the dissolution test is performed according to a method described in the Japanese Pharmacopoeia 14th
15 Edition. In addition, the "hydrochloric acid-potassium chloride buffer (pH 2.0)" to be used as a test solution can be prepared according to a known method. The amount of the hydrochloric acid-potassium chloride buffer to be used as a test solution is generally 900 mL.

20 The solid preparation of the present invention can be administered orally or parenterally and safely to mammals (e.g., mouse, rat, rabbit, cat, dog, bovine, horse, monkey, human and the like).

The solid preparation of the present invention and
25 each component (e.g., insulin sensitizer such as pioglitazone hydrochloride and the like) in the solid preparation are useful as an agent for the prophylaxis or treatment of, for example, diabetes (e.g., type-1 diabetes, type-2 diabetes, gestational diabetes etc.),
30 hyperlipidemia (e.g., hypertriglyceridemia, hypercholesterolemia, hypo-HDL-emia, postprandial hyperlipidemia etc.), impaired glucose tolerance [IGT (Impaired Glucose Tolerance)], diabetic complications [e.g., neuropathy, nephropathy, retinopathy, cataract,

macroangiopathy, osteopenia, hyperosmolar diabetic coma,
infectious disease (e.g., respiratory infection, urinary
tract infection, gastrointestinal infection, dermal soft
tissue infections, inferior limb infection etc.),
5 diabetic gangrene, xerostomia, hypacusis,
cerebrovascular disorder, peripheral blood circulation
disorder etc.], obesity, osteoporosis, cachexia (e.g.,
cancerous cachexia, tuberculous cachexia, diabetic
cachexia, blood disease cachexia, endocrine disease
10 cachexia, infectious disease cachexia or cachexia due to
acquired immunodeficiency syndrome), fatty liver,
hypertension, polycystic ovary syndrome, kidney disease
(e.g., diabetic nephropathy, glomerular nephritis,
glomerulosclerosis, nephrotic syndrome, hypertensive
15 nephrosclerosis, end stage kidney disease etc.),
muscular dystrophy, myocardial infarction, angina
pectoris, cerebrovascular accident (e.g., cerebral
infarction, cerebral apoplexy), insulin resistance
syndrome, Syndrome X, Dysmetabolic syndrome,
20 hyperinsulinemia, hyperinsulinemia-induced sensory
disorder, tumor (e.g., leukemia, breast cancer, prostate
cancer, skin cancer etc.), irritable bowel syndrome,
acute or chronic diarrhea, inflammatory diseases [e.g.,
Alzheimer's disease, chronic rheumatoid arthritis,
25 spondylitis deformans, osteoarthritis, lumbago, gout,
postoperative or traumatic inflammation, remission of
tumentia, neuralgia, pharyngolaryngitis, cystitis,
hepatitis (inclusive of nonalcoholic steatohepatitis),
pneumonia, pancreatitis, inflammatory bowel disease,
30 ulcerative colitis, etc.], visceral obesity syndrome,
arteriosclerosis (e.g., atherosclerosis etc.) and the
like.

The solid preparation of the present invention and
each component (e.g., insulin sensitizer such as

pioglitazone hydrochloride and the like) in the solid preparation are useful for the secondary prevention of various diseases mentioned above (e.g., secondary prevention of cardiovascular event such as cardiac infarction etc.) and suppression of progression (e.g., suppression of progression of impaired glucose tolerance into diabetes, suppression of progression of arteriosclerosis in diabetic patients).

The dose of the solid preparation of the present invention only needs to be an effective amount of an insulin sensitizer and an active ingredient (except insulin sensitizers) contained in the solid preparation.

The effective dose of the insulin sensitizer is, for example, generally 0.01-500 mg/day, preferably 0.1-100 mg/day, for an adult (body weight 60 kg).

Particularly, the effective amount of pioglitazone hydrochloride is generally 7.5-60 mg/day, preferably 15-60 mg/day, for an adult (body weight 60 kg), when the insulin sensitizer is pioglitazone hydrochloride.

When the insulin sensitizer is rosiglitazone malate, the effective amount of rosiglitazone malate is generally 1-12 mg/day, preferably 2-8 mg/day, for an adult (body weight 60 kg).

The effective amount of the active ingredient (except insulin sensitizers) is, for example, generally 0.01-10000 mg/day, preferably 0.1-5000 mg/day, for an adult (body weight 60 kg).

Particularly, the effective amount of a biguanide (preferably metformin hydrochloride) is generally 125-2550 mg/day, preferably 250-2550 mg/day, for an adult (body weight 60 kg), when the active ingredient is the biguanide (preferably metformin hydrochloride).

The frequency of the administration of the solid preparation of the present invention to the

50
38

aforementioned mammals per day is preferably 1 or 2 times a day, more preferably once a day. Particularly, the solid preparation of the present invention is preferably administered once to a mammal before
5 breakfast.

The solid preparation of the present invention may be used in combination with one or more pharmaceutical agents selected from therapeutic agents for diabetes, therapeutic agents for diabetic complications,
10 therapeutic agents for hyperlipidemia, antihypertensive agents, antiobesity agents, diuretics, antithrombotic agents and the like (hereinafter sometimes to be abbreviated as a concomitant drug). As such concomitant drugs, those exemplified above as the active ingredient
15 can be used. The time of administration of the solid preparation of the present invention and that of the concomitant drug are not limited, and they may be administered simultaneously or in a staggered manner to the administration subject. In addition, the solid
20 preparation of the present invention and the concomitant drug may be administered to an administration subject as a single preparation containing them.

The dose of the concomitant drug can be appropriately determined based on the dose employed
25 clinically. In addition, the mixing ratio of the solid preparation of the present invention and the concomitant drug can be appropriately determined according to the administration subject, administration route, target disease, condition, combination, and the like. For
30 example, when the administration subject is a human, the concomitant drug may be used in an amount of 0.01 to 100 parts by weight per 1 part by weight of the solid preparation of the present invention.

Use of the concomitant drug in this way provides

39

superior effects such as 1) enhancing the action of the solid preparation of the present invention or the concomitant drug (synergistic effect on the action of the pharmaceutical agents), 2) reducing the dose of the solid preparation of the present invention or the concomitant drug (effect of reducing the dose of pharmaceutical agents as compared to a single drug administration), 3) reducing the secondary action of the solid preparation of the present invention or the concomitant drug, and the like.

The present invention further provides "a production method of a solid preparation having a phase (part) wherein an insulin sensitizer and an active ingredient (except insulin sensitizers) are uniformly dispersed, which comprises fluidized bed-granulating the insulin sensitizer and the active ingredient (except insulin sensitizers) having a ratio of median size thereof to the median size of said insulin sensitizer of 0.5 to 15 (preferably 0.5 to 10).

Here, the fluidized bed granulating is performed according to a method known per se., for example, using a fluidized granulating dryer and the like. Where necessary, additives such as an excipient, a glidant, a binder and the like may be added during or before fluidized bed granulating. Alternatively, the granules obtained by fluidized bed granulating may be mixed with additives such as an excipient, a disintegrant, a lubricant and the like as necessary, and compression-molded, and the obtained molded product may be further coated with a coating base.

As used herein, as the additive and coating base, those similar to the aforementioned can be used. In addition, the compression-molding and coating are performed in the same manner as the above.

The production method of the present invention is ^{SE}
useful for the production of a solid preparation ⁴⁰
containing a highly water-soluble active ingredient
(e.g., metformin hydrochloride) as a convenient
5 production method of a solid preparation superior in
preparation characteristics such as content uniformity
and dissolution property of the active ingredient and an
insulin sensitizer, preparation hardness and the like.

The present invention is explained in detail in
10 the following by referring to Examples, Reference
Examples, Comparative Example and Experimental Examples,
which are not to be construed as limitative.

In the following Examples and Comparative Example,
the median size was measured by Helos & Rodos (trade
15 name, manufactured by Sympatec). In the Examples,
moreover, as various additives such as magnesium
stearate and the like, the Japanese Pharmacopoeia 14th
Edition compatible products were used.

Example 1

20 Metformin hydrochloride (median size: 29 μm , 267.6
g), pioglitazone hydrochloride (median size: 13 μm , 8.7
g) and cornstarch (4.2 g) were placed in a fluidized
granulating dryer (manufactured by POWREX CORPORATION,
LAB-1), granulated while spraying purified water (195 g)
25 containing polyvinylpyrrolidone (19.5 g) and dried to
give granules.

Microcrystalline cellulose (18.87 g),
croscarmellose sodium (16.85 g) and magnesium stearate
(1.35 g) were added to and mixed with the obtained
30 granules.

The obtained powder mixture was tableted using a
tableting machine (manufactured by Kikusui Seisakusho,
Ltd., Correct12HUK) (tablet size: long diameter 13.5 mm x
short diameter 8.5 mm, compression pressure: 9.6 kN/cm²)

43
41

to give tablets weighing 630 mg per tablet.

Example 2

Metformin hydrochloride (median size: 29 μm , 2283.1 g), pioglitazone hydrochloride (median size: 13 μm , 75.5 g), Sylysia320 (trade name, Fuji Silysia Chemical Ltd., 1.4 g), microcrystalline cellulose (85.7 g) were placed in a fluidized granulating dryer (manufactured by POWREX CORPORATION, FD-3SN), granulated while spraying purified water (1507 g) containing polyvinylpyrrolidone (150.7 g) and dried to give granules.

Microcrystalline cellulose (170 g), croscarmellose sodium (137.8 g) and magnesium stearate (9.1 g) were added to and mixed with the obtained granules.

The obtained powder mixture was tableted using a tableting machine (manufactured by Kikusui Seisakusho Ltd., Correct12HUK) (tablet size: long diameter 13.5 mm x short diameter 8.5 mm, compression pressure: 9.6 kN/cm²) to give tablets weighing 638 mg per tablet.

The obtained tablets (1200 g) were cast in a film coating apparatus (Hicoater 30, manufactured by POWREX CORPORATION), and coating was performed by spraying a coating solution at an entrance temperature of 80°C and at 2.0 g/min to give film-coated tablets weighing 657 mg per tablet. As the coating solution, a dispersion of hydroxypropylmethyl cellulose (22.0 g), polyethylene glycol 6000 (4.2 g), titanium oxide (4.2 g) and talc (4.2 g) in purified water (446 g) was used.

Example 3

Metformin hydrochloride (median size: 29 μm , 2318.2 g), pioglitazone hydrochloride (median size: 13 μm , 45.1 g), Sylysia320 (trade name, Fuji Silysia Chemical Ltd., 1.4 g) and microcrystalline cellulose (86.4 g) were placed in a fluidized granulating dryer (manufactured by POWREX CORPORATION, FD-3SN), granulated while spraying

purified water (1500 g) containing polyvinylpyrrolidone (150 g) and dried to give granules.

Microcrystalline cellulose (170 g), croscarmellose sodium (138.2 g) and magnesium stearate (9.0 g) were added to and mixed with the obtained granules.

The obtained powder mixture was tableted using a tableting machine (manufactured by Kikusui Seisakusho Ltd., Correct12HUK) (tablet size: long diameter 17.5 mm x short diameter 9.5 mm, compression pressure: 11 kN/cm²) to give tablets weighing 1070 mg per tablet.

The obtained tablets (1200 g) were cast in a film coating apparatus (Hicoater 30, manufactured by POWREX CORPORATION), and coating was performed by spraying a coating solution at an entrance temperature of 80°C and at 2.0 g/min to give film-coated tablets weighing 1100 mg per tablet. As the coating solution, a dispersion of hydroxypropylmethyl cellulose (20.7 g), polyethylene glycol 6000 (4.0 g), titanium oxide (4.0 g) and talc (4.0 g) in purified water (327 g) was used.

Example 4

Metformin hydrochloride (median size: 29 µm, 2325.6 g), pioglitazone hydrochloride (median size: 13 µm, 38.4 g), Sylysia320 (trade name, Fuji Silysia Chemical Ltd., 1.4 g) and microcrystalline cellulose (88.1 g) were placed in a fluidized granulating dryer (manufactured by POWREX CORPORATION, FD-3SN), granulated while spraying purified water (1491 g) containing polyvinylpyrrolidone (149.1 g) and dried to give granules.

Microcrystalline cellulose (170 g), croscarmellose sodium (137.1 g) and magnesium stearate (8.8 g) were added to and mixed with the obtained granules.

The obtained powder mixture was tableted using a tableting machine (manufactured by Kikusui Seisakusho Ltd., Correct12HUK) (tablet size: long diameter 20.0 mm x

SS
43

short diameter 10.0 mm, compression pressure: 11 kN/cm²) to give tablets weighing 1255 mg per tablet.

The obtained tablets (1200 g) were cast in a film coating apparatus (Hicoater 30, manufactured by POWREX CORPORATION), and coating was performed by spraying a coating solution at an entrance temperature of 80°C and at 2.0 g/min to give film-coated tablets weighing 1290 mg per tablet. As the coating solution, a dispersion of hydroxypropylmethyl cellulose (20.8 g), polyethylene glycol 6000 (3.9 g), titanium oxide (3.9 g) and talc (3.9 g) in purified water (325 g) was used.

Example 5

Pioglitazone hydrochloride (median size: 13 µm) (10000 g) and microcrystalline cellulose (2500 g) were cast into a mixer (POWREX CORPORATION, vertical granulator) and mixed by stirring. The obtained mixture was pulverized in a jet mill pulverizer (NPK Co., Ltd., 100SP) to give a pulverized product (median size 3.6 µm) of a pioglitazone hydrochloride/microcrystalline cellulose mixture.

Metformin hydrochloride (median size: 29 µm, 4250 g), a pulverized product (median size 3.6 µm, 103.3 g) of a pioglitazone hydrochloride/microcrystalline cellulose mixture and microcrystalline cellulose (131.9 g) were cast in a fluidized granulating dryer (POWREX CORPORATION, FD-5S), granulated while spraying purified water (1375 g) containing polyvinylpyrrolidone (275 g), and dried to give granules.

Microcrystalline cellulose (320 g), croscarmellose sodium (253.4 g) and magnesium stearate (16.5 g) were added to and mixed with the obtained granules.

The obtained powder mixture was tableted using a tableting machine (manufactured by Kikusui Seisakusho Ltd., Correct12HUK) (tablet size: long diameter 17.5 mm x

56
44
short diameter 9.5 mm, compression pressure: 20
kN/punch) equipped with a tapered die to give tablets
weighing 1070 mg per tablet.

The obtained tablets (3600 g) were cast in a film
5 coating apparatus (DRIACOATER500, manufactured by POWREX
CORPORATION) and a coating solution was sprayed at an
entrance temperature of 80°C at 15.0 g/min to give film-
coated tablets weighing 1100 mg per tablet. As the
coating solution, a dispersion of hydroxypropylmethyl
10 cellulose (63.8 g), polyethylene glycol 6000 (12.3 g),
titanium oxide (12.3 g) and talc (12.3 g) in purified
water (1000 g) was used.

Example 6

Pioglitazone hydrochloride (median size: 13 μ m,
15 10000 g) and microcrystalline cellulose (2500 g) were
cast into a mixer (POWREX CORPORATION, vertical
granulator) and mixed by stirring. The obtained mixture
was pulverized in a jet mill pulverizer (NPK Co., Ltd.,
100SP) to give a pulverized product (median size 3.6 μ m)
20 of a pioglitazone hydrochloride/microcrystalline
cellulose mixture.

Metformin hydrochloride (median size: 29 μ m, 4500
g), a pulverized product (median size 3.6 μ m, 185.9 g)
of a pioglitazone hydrochloride/microcrystalline
25 cellulose mixture and microcrystalline cellulose (127.5
g) were cast in a fluidized granulating dryer (POWREX
CORPORATION, FD-5S), granulated while spraying purified
water (1485 g) containing polyvinylpyrrolidone (297 g),
and dried to give granules.

30 Microcrystalline cellulose (342 g), croscarmellose
sodium (271.5 g) and magnesium stearate (18 g) were
added to and mixed with the obtained granules.

The obtained powder mixture was tableted using a
tableting machine (manufactured by Kikusui Seisakusho

57
48

Ltd., Correct12HUK) (tablet size: long diameter 13.5 mm x short diameter 8.5 mm, compression pressure: 15 kN/punch) equipped with a tapered die to give tablets weighing 638 mg per tablet.

5 The obtained tablets (3600 g) were cast in a film coating apparatus (DRIACOATER500, manufactured by POWREX CORPORATION) and a coating solution was sprayed at an entrance temperature of 80°C at 15.0 g/min to give film-coated tablets weighing 657 mg per tablet. As the
10 coating solution, a dispersion of hydroxypropylmethyl cellulose (67.4 g), polyethylene glycol 6000 (13 g), titanium oxide (13 g) and talc (13 g) in purified water (1064 g) was used.

15 **Reference Example 1**

[Production of coating agent]

Hydroxypropylmethyl cellulose 2910 (TC-5) (350.4 g) and polyethylene glycol 6000 (72 g) were dissolved in purified water (4320 g). Titanium oxide (48 g) and
20 yellow diiron trioxide (9.6 g) were dispersed in the obtained solution to give a coating agent.

[Production of naked tablet]

(E)-4-[4-(5-Methyl-2-phenyl-4-oxazolylmethoxy)benzyloxyimino]-4-phenylbutyric acid
25 (hereinafter to be abbreviated as Compound A, 1184 g), lactose (1991 g), cornstarch (366.3 g) and croscarmellose sodium (233.9 g) were placed in a fluidized bed granulator dryer (manufactured by POWREX CORPORATION), preheated, mixed and granulated while
30 spraying an aqueous solution (2591 g) containing hydroxypropyl cellulose (142.5 g). The obtained granule powder (3696 g) was passed through a power mill (manufactured by Showa Chemical Machinery Engineering) to give a sized powder. The obtained sized powder (3485

g), cornstarch (127.1 g) and magnesium stearate (18.15 g) were mixed in a tumbler mixer (manufactured by Showa chemical machinery engineering) and the obtained mixed powder was tableted by a tableting machine (manufactured by Kikusui Seisakusho Ltd.) to give naked tablets.

[Production of film-coated tablet]

The aforementioned coating agent was sprayed on the obtained 24000 naked tablets in a film coating machine (manufactured by POWREX CORPORATION) to give film-coated tablets (24000 tablets) containing 32.0 mg of Compound A per tablet and having the following formulation.

Tablet formulation (composition per tablet):

(naked tablet)

15	1) Compound A	32.0 mg
	2) lactose	53.8 mg
	3) cornstarch	13.75 mg
	4) croscarmellose sodium	6.05 mg
	5) hydroxypropyl cellulose	3.85 mg
20	6) magnesium stearate	0.55 mg
	total	110.0 mg

(film components)

	7) hydroxypropylmethyl cellulose 2910	2.92 mg
	8) polyethylene glycol 6000	0.6 mg
25	9) titanium oxide	0.4 mg
	10) yellow diiron trioxide	0.08 mg
	total	114.0 mg

Reference Example 2

[Production of coating agent]

30 Hydroxypropylmethyl cellulose 2910 (TC-5) (101.9 g) and polyethylene glycol 6000 (20.4 g) were dissolved in purified water (1224 g). Titanium oxide (13.6 g) and yellow diiron trioxide (0.136 g) were dispersed in the obtained solution to give a coating agent.

59
42

[Production of naked tablet]

In the same manner as in Reference Example 1, a mixed powder was prepared and the obtained mixed powder was tableted by a tableting machine (Kikusui Seisakusho Ltd.) to give naked tablets.

[Production of film-coated tablet]

The aforementioned coating agent was sprayed on the obtained 600 naked tablets in a film coating machine (manufactured by Freund Corporation) to give film-coated tablets (600 tablets) containing 48.0 mg of Compound A per tablet and having the following formulation.

Tablet formulation (composition per tablet):

(naked tablet)

1) Compound A	48.0	mg
2) lactose	80.7	mg
3) cornstarch	20.625	mg
4) croscarmellose sodium	9.075	mg
5) hydroxypropyl cellulose	5.775	mg
6) magnesium stearate	0.825	mg
total	165.0	mg

(film components)

7) hydroxypropylmethyl cellulose 2910	4.494	mg
8) polyethylene glycol 6000	0.9	mg
9) titanium oxide	0.6	mg
10) yellow diiron trioxide	0.006	mg
total	171.0	mg

Reference Example 3

[Production of coating agent]

Hydroxypropylmethyl cellulose 2910 (TC-5) (101.2 g) and polyethylene glycol 6000 (20.4 g) were dissolved in purified water (1224 g). Titanium oxide (13.6 g) and yellow diiron trioxide (0.816 g) were dispersed in the obtained solution to give a coating agent.

[Production of naked tablet]

In the same manner as in Reference Example 1, a mixed powder was prepared and the obtained mixed powder was tableted by a tableting machine (Kikusui Seisakusho Ltd.) to give naked tablets.

5 [Production of film-coated tablet]

The aforementioned coating agent was sprayed on the obtained 320 naked tablets in a film coating machine (manufactured by Freund Corporation) to give film-coated tablets (320 tablets) containing 64.0 mg of Compound A per tablet and having the following formulation.

(naked tablet)

1) Compound A	64.0	mg
2) lactose	107.6	mg
3) cornstarch	27.5	mg
15 4) croscarmellose sodium	12.1	mg
5) hydroxypropyl cellulose	7.7	mg
6) magnesium stearate	1.1	mg
total	220.0	mg

(film components)

20 7) hydroxypropylmethyl cellulose 2910	5.952	mg
8) polyethylene glycol 6000	1.2	mg
9) titanium oxide	0.8	mg
10) yellow diiron trioxide	0.048	mg
total	228.0	mg

25 **Reference Example 4**

[Production of coating agent]

Hydroxypropylmethyl cellulose 2910 (TC-5) (298.8 g) and polyethylene glycol 6000 (60 g) were dissolved in purified water (3600 g). Titanium oxide (40 g) and
30 yellow diiron trioxide (1.2 g) were dispersed in the obtained solution to give a coating agent.

[Production of naked tablet]

Compound A (1032 g), lactose (2657 g), cornstarch (425.7 g) and croscarmellose sodium (260.2 g) were

54
49

placed in a fluidized bed granulator dryer (manufactured by POWREX CORPORATION), preheated, mixed and granulated while spraying an aqueous solution (2760 g) containing hydroxypropyl cellulose (165.6 g). The obtained granule powder (4277 g) was passed through a power mill (manufactured by Showa Chemical Machinery Engineering) to give a sized powder. The obtained sized powder (3696 g), cornstarch (134.8 g) and magnesium stearate (19.25 g) were mixed in a tumbler mixer (manufactured by Showa Chemical Machinery Engineering) and the obtained mixed powder was tableted by a tableting machine (Kikusui Seisakusho Ltd.) to give naked tablets.

[Production of film-coated tablet]

The aforementioned coating agent was sprayed on the obtained 27000 naked tablets in a film coating machine (manufactured by POWREX CORPORATION) to give film-coated tablets (27000 tablets) containing 24.0 mg of Compound A per tablet and having the following formulation.

Tablet formulation (composition per tablet):
(naked tablet)

1) Compound A	24.0 mg
2) lactose	61.8 mg
3) cornstarch	13.75 mg
4) croscarmellose sodium	6.05 mg
5) hydroxypropyl cellulose	3.85 mg
6) magnesium stearate	0.55 mg
total	110.0 mg

(film components)

7) hydroxypropylmethyl cellulose 2910	2.988 mg
8) polyethylene glycol 6000	0.6 mg
9) titanium oxide	0.4 mg
10) yellow diiron trioxide	0.012 mg
total	114.0 mg

62
50

Comparative Example 1

In the same manner as in Example 1 except that metformin hydrochloride (median size: 29 μm) was
5 replaced by metformin hydrochloride (median size: 238 μm), tablets were obtained.

Experimental Example 1

The tablets obtained in the aforementioned Examples and Comparative Example were evaluated for
10 content uniformity of these drugs by determining the coefficient of variation (%) of pioglitazone hydrochloride and metformin hydrochloride.

To be specific, the contents of pioglitazone hydrochloride and metformin hydrochloride in the tablets
15 were measured by liquid chromatography, the average value and standard deviation of 3 tablets were determined, after which the standard deviation was divided by the average value and the percentage thereof was calculated. The results are shown in Table 1.

20 [Table 1] Coefficient of variation (%) of pioglitazone hydrochloride and metformin hydrochloride

	pioglitazone hydrochloride	metformin hydrochloride
Example 1	3.5	0.8
Example 2	0.5	0.3
Example 3	1.1	0.7
Example 5	1.0	0.5
Example 6	0.6	0.5
Comparative Example 1	7.6	1.2

As shown in Table 1, the coefficient of variation
25 of pioglitazone hydrochloride and metformin hydrochloride in the solid preparation of the present invention was small. In other words, the solid preparation of the present invention showed superior

53
51

drug content uniformity.

Experimental Example 2

The tablets obtained in the aforementioned Examples and Comparative Example were measured for the
5 tablet hardness in the long diameter direction using a tablet hardness meter (manufactured by Toyama Sangyo Co., Ltd.). The results are expressed in an average of 3 tablets. The results are shown in Table 2.

10

[Table 2] Tablet hardness (N)

	Tablet hardness (N)
Example 1	181
Example 2	210
Example 3	250
Example 5	223
Example 6	289
Comparative Example 1	80

As shown in Table 2, the solid preparation of the present invention showed superior tablet hardness.

Experimental Example 3

15

The tablets obtained in the aforementioned Examples were evaluated for the dissolution property of pioglitazone hydrochloride by the Paddle Method (50 rpm) using a hydrochloric acid-potassium chloride buffer (900 mL, 37°C, pH 2.0). The results are shown in Table 3.

20

[Table 3] Dissolution rate (%) of pioglitazone hydrochloride

time	15 min	30 min	45 min	60 min
Example 2	85.6	95.8	98.5	99.5
Example 3	83.1	94.1	97.7	98.6
Example 5	93.0	100.7	-	-
Example 6	89.0	100.0	-	-

As shown in Table 3, the solid preparation of the
25 present invention showed superior dissolution property

of pioglitazone hydrochloride.

54
52

Industrially Applicability

The solid preparation of the present invention is
5 useful as a therapeutic drug for diabetes and the like
and is superior in preparation characteristics such as
content uniformity and dissolution property of an
insulin sensitizer and an active ingredient (except
insulin sensitizers), preparation hardness and the like.

10 Moreover, the solid preparation of the present
invention can be easily produced by a convenient method.

SS
B

PREPARACION FARMACEUTICA SOLIDA MOLDEADA POR COMPRESION

Campo de la Invención

La presente invención se refiere a una preparación sólida que comprende un sensibilizador de insulina y un ingrediente activo (excepto sensibilizadores de insulina), la cual es útil como un fármaco terapéutico para diabetes y similares.

Antecedentes de la Invención

Existen los siguientes reportes sobre las preparaciones que contienen un sensibilizador de insulina tal como una tiazolidindiona y similares y un ingrediente activo (excepto sensibilizadores de insulina).

1) Un agente farmacéutico que contiene un sensibilizador de insulina en combinación con al menos un miembro de un inhibidor α -glucosidasa, un inhibidor de aldosa reductasa, una biguanida, un compuesto de estatina, un inhibidor de escualeno sintetasa, un compuesto de fibrato, un aumentador del catabolismo de LDL y un inhibidor de la enzima que convierte la angiotensina (EP749751A).

2) Una composición farmacéutica que contiene un sensibilizador de insulina, un agente antihiperglicémico de biguanida y un portador farmacéuticamente aceptable (WO98/57634, US2002/0004515A).

3) Una composición farmacéutica que contiene una tiazolidindiona, clorohidrato de metformina y un portador

10
56
54

farmacéuticamente aceptable, en donde la tiazolidindiona se formula sobre la superficie del clorohidrato de metformina (WO01/35940).

4) Una composición farmacéutica que contiene una tiazolidindiona, clorohidrato de metformina y un portador farmacéuticamente aceptable, en donde la tiazolidindiona y el clorohidrato de metformina se dispersan respectivamente en los portadores farmacéuticamente aceptables de su propiedad (WO01/35941).

5) Una formulación de núcleo que comprende (a) una primera capa que contiene clorohidrato de pioglitazona o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo como un ingrediente activo, y (b) un núcleo que contiene biguanida como un ingrediente activo, en donde al menos una porción del núcleo se encierra por la primera capa (WO01/82875).

6) Una composición para el tratamiento de la diabetes, la cual contiene un sensibilizador de insulina y un agente antidiabético (USP6153632, WO02/04024).

Descripción Detallada de la Invención

El objeto de la presente invención es proporcionar una preparación sólida que comprende un sensibilizador de insulina y un ingrediente activo (excepto sensibilizadores de insulina), la cual es útil como un fármaco terapéutico para la diabetes y similares y que es superior en características de preparación tal como uniformidad de contenido y propiedad de

GA
JT

disolución del sensibilizador de insulina y el ingrediente activo (excepto sensibilizadores de insulina), dureza de preparación y similares.

Los presentes inventores han encontrado que una preparación sólida superior en uniformidad de contenido del sensibilizador de insulina y dureza de preparación se puede obtener, cuando se produce una preparación sólida que contiene un sensibilizador de insulina y un ingrediente activo (excepto sensibilizadores de insulina), dispersando uniformemente ambos componentes. Los presentes inventores han estudiado además basados en este hallazgo y, como resultado, completado la presente invención.

Esto es, la presente invención se refiere a

- 1) una preparación sólida que tiene una fase en donde un sensibilizador de insulina y un ingrediente activo (excepto sensibilizadores de insulina) son dispersados uniformemente, y una dureza de 100 hasta 400N;
- 2) la preparación sólida mencionada en el inciso 1), en donde el ingrediente activo es una biguanida;
- 3) la preparación sólida mencionada en el inciso 2), en donde la biguanida es clorohidrato de metformina;
- 4) una preparación sólida que tiene una fase en donde un sensibilizador de insulina y un ingrediente activo (excepto sensibilizadores de insulina) que tienen una relación de tamaño medio del mismo al tamaño medio de cada sensibilizador

58
56

de insulina de 0.5 hasta 15 son dispersados uniformemente;

5) la preparación sólida mencionada en el inciso 4), en donde el ingrediente activo es una biguanida;

6) la preparación sólida mencionada en el inciso 5), en donde la biguanida es clorohidrato de metformina;

7) una preparación sólida que tiene una fase en donde un sensibilizador de insulina y un ingrediente activo (excepto sensibilizadores de insulina) son dispersados uniformemente, y un coeficiente de variación del contenido de sensibilizador de insulina de no más del 6%;

8) la preparación sólida mencionada en el inciso 7), en donde el ingrediente activo es biguanida;

9) la preparación sólida mencionada en el inciso 8), en donde la biguanida es clorohidrato de metformina;

10) la preparación sólida que tiene una fase en donde un sensibilizador de insulina y un ingrediente activo (excepto sensibilizadores de insulina) son dispersados uniformemente, que eluye no menos del 70% del sensibilizador de insulina a 30 minutos después en una prueba de disolución de conformidad con el método Paddle usando una solución amortiguadora de ácido clorhídrico-cloruro de potasio (pH 2.0) como una solución de prueba a 37°C, 50 rpm;

11) la preparación sólida mencionada en el inciso 10), en donde el ingrediente activo es una biguanida;

12) la preparación sólida mencionada en el inciso 11), en



donde la biguanida es clorohidrato de metformina;

13) una preparación sólida que tiene una fase en donde el clorohidrato de pioglitazona y clorohidrato de metformina que tienen una relación de tamaño medio del mismo al tamaño medio de cada clorohidrato de pioglitazona de 0.5 hasta 15 son dispersados uniformemente;

14) la preparación sólida mencionada en el inciso 13), la cual es recubierta por película; y similares.

El sensibilizador de insulina para ser usado en la presente invención puede ser cualquier agente farmacéutico de manera que repare el daño de la función del receptor de insulina y mejore la resistencia de insulina. Como ejemplos específicos del sensibilizador de insulina, los siguientes compuestos y sales de los mismos pueden ser mencionados:

5-[4-[2-(5-etil-2-piridil)etoxi]bencil]-2,4-tiazolidindiona (nombre general: pioglitazona);

5-[[4-[2-(metil-2-piridinilamino)etoxi]fenil]metil]-2,4-tiazolidindiona (nombre general: rosiglitazona);

5-[[6-(2-fluorobenciloxi)-2-naftil]metil]-2,4-tiazolidindiona (nombre general: netoglitazona);

5-(2,4-dioxotiazolidin-5-ilmetil)-2-metoxi-N-[4-(trifluorometil)bencil]benzamida (KRP-297);

4-[4-[2-(5-metil-2-feniloxazol-4-il)etoxi]bencil]isoxazolidina-3,5-diona (JTT-501);

FK-614; Tesaglitazar (AZ-242); Ragaglitazar (NN-622) ;

70
J8

BMS-298585; ONO-5816; CS-011; BM-13-1258; LM-4156; MBX 102; LY-519818; MX-6054; LY-510929; y ácido (E)-4-[4-(5-metil-2-fenil-4-oxazolilmetoxi)benciloxiimino]-4-fenilbutírico.

Como la sal del compuesto antes mencionado, sales farmacéuticamente aceptable tales como sales con base inorgánica, sales con base orgánica, sales con ácido inorgánico, sales con ácido orgánico, sales con aminoácido básico o ácido y similares se pueden mencionar.

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

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

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

Como ejemplos preferidos de las sales con ácido orgánico, por ejemplo, sales con ácido fórmico, ácido acético, ácido trifluoroacético, ácido fumárico, ácido oxálico, ácido

21
59

tartárico, ácido maléico, ácido cítrico, ácido succínico, ácido málico, ácido metansulfónico, ácido bencensulfónico, ácido p-toluensulfónico y similares se pueden mencionar.

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

El sensibilizador de insulina es preferiblemente clorohidrato de pioglitazona, maleato de rosiglitazona y similares, y particularmente de manera preferible clorohidrato de pioglitazona.

En la presente invención, dos o más tipos de los sensibilizadores de insulina pueden ser usados a una relación apropiada.

El tamaño medio del sensibilizador de insulina es preferiblemente 1-100 μm , más preferiblemente 1-70 μm . Particularmente, cuando el sensibilizador de insulina es clorohidrato de pioglitazona, el tamaño medio del clorohidrato de pioglitazona es preferiblemente 1-25 μm , más preferiblemente 2-21 μm . Particularmente, mediante el uso de clorohidrato de pioglitazona que tiene un tamaño medio de 2 hasta 10 μm , una preparación sólida superior en propiedad de disolución de clorohidrato de pioglitazona puede obtenerse.

77
60

El tamaño medio preferible antes mencionado se aplica a un sensibilizador de insulina usado como el material de partida (incluyendo un producto pulverizado obtenido por pulverización, un producto pulverizado mezclado obtenido por pulverización junto con un excipiente, y similares durante el proceso de producción de una preparación sólida) para la producción de la preparación sólida de la presente invención. En otras palabras, el tamaño medio de un sensibilizador de insulina puede cambiarse debido a la coagulación del sensibilizador de insulina y similares, durante el proceso de producción de la preparación sólida de la presente invención, o durante el proceso de conservación de la preparación sólida después de la producción.

En la presente especificación, por el tamaño medio significa un tamaño de partícula que divide partículas crudas desde gránulos finos a 50% cada uno en distribución de peso o número de distribución. El tamaño medio puede medirse usando, por ejemplo, un dispositivo de medición conocido tal como un aparato de distribución de partícula de difracción láser (por ejemplo, HELOS&RODOS (nombre comercial, fabricado por SYMPATEC GmbH) y similares.

Como el sensibilizador de insulina que tiene el tamaño medio deseado mencionado arriba, por ejemplo, un producto comercialmente disponible puede usarse. Además, el sensibilizador de insulina que tiene el tamaño medio deseado

73
81

puede ser también producido al pulverizar un sensibilizador de insulina que tiene un tamaño medio grande junto con un excipiente tal como celulosa microcristalina y similares como sea necesario. Aquí, la pulverización se lleva a cabo de conformidad con el método conocido usando, por ejemplo, un molino de corte, un molino de martillo, un molino de chorro y similares.

En particular, cuando se produce una preparación sólida usando un sensibilizador de insulina que tiene una fuerza de enlace pobre y un tamaño medio comparativamente grande, el uso de una gran cantidad de aditivos tales como un aglutinante y similares, y similares puede diseñarse para alcanzar una dureza de preparación suficiente. Sin embargo, al hacer el tamaño medio de un sensibilizador de insulina más pequeño, una gran cantidad de aditivos tales como un aglutinante y similares se vuelve innecesario, lo que hace posible incrementar el contenido de fármaco de la preparación sólida.

En el sensibilizador de insulina que tiene el tamaño medio deseado mencionado arriba, la dispersabilidad del mismo preferiblemente es tal que "partículas de no más de 0.1 μm están contenidas en no más de 10% de la cantidad total, y partículas de no menos de 1000 μm están contenidas en no más de 10% de la cantidad total".

Como el ingrediente activo (excepto sensibilizadores de insulina) para usarse en la presente invención, agentes

74
82

terapéuticos para la diabetes, agentes terapéuticos para complicaciones diabéticas, agentes terapéuticos para hiperlipidemia, agentes antihipertensión, agentes antiobesidad, diuréticos, agentes antitrombóticos y similares pueden ser mencionados. Estos ingredientes activos pueden ser un compuesto de bajo peso molecular, una proteína de alto peso molecular, polipéptido o anticuerpo, una vacuna y similares. El ingrediente activo puede ser una mezcla de dos o más tipos de componentes a una relación apropiada.

Los ejemplos de los agentes terapéuticos para la diabetes incluyen preparaciones de insulina (por ejemplo, preparaciones de insulina animal extraída del páncreas de bovinos, marranos; preparaciones de insulina humana sintetizadas por técnicas de ingeniería genética usando *Escherichia coli* o levadura; insulina de zinc; insulina de protamina zinc; fragmentos o derivados de insulina (por ejemplo, INS-1 etc.) y similares), inhibidores de α -glucosidasa (por ejemplo, voglibosa, acarbosa, miglitol, emiglital, etc.), biguanida (por ejemplo, fenformina, metformina, buformina, o una sal de los mismos (por ejemplo, clorohidrato, fumarato, succinato) etc.), secretagogos de insulina [sulfonilureas (por ejemplo, tolbutamida, glibenclamida, gliclazida, clorpropamida, tolazamida, acetohexamida, gliclopiramida, glimepirida, glipizida, glibuzol, etc.), repaglinida, nateglinida, mitiglinida o hidrato de la sal de calcio del mismo, GLP-1,

~~75~~
63

etc.], inhibidores de dipeptidilpeptidasa IV (por ejemplo, NVP-DPP-278, PT-100, NVP-DDP-728, LAF237, etc.), agonistas $\beta 3$ (por ejemplo, CL-316243, SR-58611-A, UL-TG-307, SB-226552, AJ-9677, BMS-196085, AZ-40140, etc.), agonistas de amilina (por ejemplo, pramlintida, etc.), inhibidores de fosfotirosina fosfatasa (por ejemplo, ácido vanádico, etc.), inhibidores de gluconeogénesis (por ejemplo, inhibidores de glicógeno fosforilasa, inhibidores de glucosa-6-fosfatasa, antagonistas de glucagón, etc.) e inhibidores de SGLUT (cotransportador de glucosa-sodio) (por ejemplo, T-1095, etc.).

Los ejemplos de agentes terapéuticos para complicaciones diabéticas incluyen inhibidores de aldosa reductasa (por ejemplo, tolrestat, epalrestat, zenarestat, zopolrestat, minalrestat, fidarestat (SNK-860), CT-112 etc.), factores neurotróficos (por ejemplo, NGF, NT-3, BDNF etc.), promotores de la secreción-producción de neurotrofina [por ejemplo, los promotores de la secreción-producción de neurotrofina descritos en WO01/14372 (por ejemplo, 4-(4-clorofenil)-2-(2-metil-1-imidazolil)-5-(3-(2-metilfenoxi)propil)oxazol y similares)], inhibidores PKC (por ejemplo, LY-333531 etc.), inhibidores AGE (por ejemplo, ALT946, pimagedina, piratoxantina, bromuro de N-fenaciltiazolio (ALT766), EXO-226 etc.), depuradores de oxígeno activo (por ejemplo, ácido tióctico etc.) y vasodilatadores cerebrales (por ejemplo, tiaprida, mexiletina etc.).

7/6
6/1

Los ejemplos de los agentes terapéuticos para hiperlipidemia incluyen inhibidores de la HMG-CoA reductasa (por ejemplo, pravastatina, simvastatina, lovastatina, atorvastatina, fluvastatina, lipantil, cerivastatina, itavastatina, ZD-4522, o sus sales (por ejemplo, sales de sodio, sales de calcio, etc.), etc), compuestos de fibrato (por ejemplo, bezafibrato, beclofibrato, binifibrato, ciprofibrato, clinofibrato, clofibrato, ácido clofíbrico, etofibrato, fenofibrato, gemfibrozil, nicofibrato, pirifibrato, ronifibrato, simfibrato, teofibrato etc.), inhibidores de la escualeno sintasa (por ejemplo, compuestos descritos en WO97/10224 (por ejemplo, ácido 1-[[[(3R,5S)-1-(3-acetoxi-2,2-dimetilpropil)-7-cloro-5-(2,3-dimetoxifenil)-2-oxo-1,2,3,5-tetrahidro-4,1-benzooxazepin-3-il]acetil]piperidin-4-acético, etc.), inhibidores ACAT (por ejemplo, Avasimibe, Eflucimibe etc.), resina de intercambio de aniones (por ejemplo, colestiramina etc.), probucol, fármacos de ácido nicotínico (por ejemplo, nicomol, niceritrol etc.), etil icosapentato, esteroides de planta (por ejemplo, esteroide de soja, γ -orizanol etc.) y similares.

Los ejemplos de agentes antihipertensión incluyen inhibidores de la enzima que convierte la angiotensina (por ejemplo, captopril, enalapril, delapril etc.), antagonistas de la angiotensina II (por ejemplo candesartan cilexetil, losartan, eprosartan, valsartan, telmisartan, irbesartan,

77
65

tasosartan etc.), antagonistas de calcio (por ejemplo, manidipina, nifedipina, nicardipina, amlodipino, efonidipina etc.), abridores del canal de calcio (por ejemplo, levromakalim, L-27152, AL 0671, NIP-121 etc.), clonidina y similares

Los ejemplos de agentes antiobesidad incluyen agentes antiobesidad que actúan en el sistema nervioso central (por ejemplo, dexfenfluramina, fenfluramina, fentermina, sibutramina, amfepramona, dexamfetamina, mazindol, fenilpropanolamina, clobenzorex etc.), inhibidores de la lipasa pancreática (por ejemplo, orlistat etc.), agonistas $\beta 3$ (por ejemplo, CL-316243, SR-58611-A, UL-TG-307, SB-226552, AJ-9677, BMS-196085, AZ-40140 etc.), anoréxicos peptídicos (por ejemplo, leptina, CNTF (factor neurotrópico ciliar, etc), agonistas de colecistocinina (por ejemplo, lintitript, FPL-15849 etc.) y similares.

Los ejemplos de diuréticos incluyen derivados de xantina (por ejemplo, salicilato de sodio y teobromo, salicilato de calcio y teobromo etc), preparaciones de tiazida (por ejemplo etiazida, ciclopentiazida, triclorometiazida, clorhidrotiazida, hidroflumetiazida, bencilclorhidrotiazida, penflutizida, politiazida, meticlotiazida etc.), preparaciones antialdosterona (por ejemplo, espironolactona, triamterena etc.), inhibidores de carbonato deshidratasa (por ejemplo, acetazolamida etc.), preparaciones de clorobencensulfonamida

78
66

(por ejemplo, clortalidona, mefrusida, indapamida etc), azosemida, isosorbida, ácido etacrínico, piretanida, bumetanida, furosemida y similares.

Los ejemplos de agentes antitrombóticos incluyen heparina (por ejemplo, heparina de sodio, heparina de calcio, dalteparina de sodio etc.), warfarina (por ejemplo, warfarina de potasio etc.), fármacos anti-trombina (por ejemplo, aragatroban etc.), agentes trombolíticos (por ejemplo, urocinasa, tisocinasa, alteplasa, nateplasa, monteplasa, pamiteplasa etc.), inhibidores de la agregación de plaquetas (por ejemplo, clorohidrato de ticlopidina, cilostazol, etil icosapentato, beraprost de sodio, clorohidrato de sarpogrelato etc.) y similares.

El ingrediente activo (excepto sensibilizadores de insulina) a usarse en la presente invención preferiblemente es un agente terapéutico para diabetes, más preferiblemente una biguanida y una sulfonilurea, particularmente de manera preferible metformina o una sal del mismo (preferiblemente clorohidrato de metformina).

El tamaño medio del ingrediente activo (excepto sensibilizadores de insulina) preferiblemente es 0.5 hasta 1000 μm , más preferiblemente 1 hasta 200 μm . Particularmente, cuando el ingrediente activo es una biguanida (preferiblemente clorohidrato de metformina), el tamaño medio de la biguanida (preferiblemente clorohidrato de metformina) es

79
B7

preferiblemente 10 hasta 100 μm , más preferiblemente 10 hasta 80 μm .

El tamaño medio preferible arriba mencionado se aplica a un ingrediente activo (excepto sensibilizadores de insulina) usado como el material de partida (incluyendo un producto pulverizado obtenido al pulverizar, un producto pulverizado mezclado obtenido al pulverizar junto con un excipiente, y similares, durante el proceso de producción de una preparación sólida) para producir la preparación sólida de la presente invención. En otras palabras, el tamaño medio de un ingrediente activo puede cambiar debido a la coagulación del ingrediente activo y similares, durante el proceso de producción de la preparación sólida de la presente invención, o durante el proceso de conservar la preparación sólida después de la producción.

Como el ingrediente activo (excepto sensibilizadores de insulina) que tiene un tamaño medio deseado mencionado arriba, por ejemplo, puede usarse un producto comercialmente disponible. Además, el ingrediente activo que tiene un tamaño medio deseado también puede producirse al pulverizar un ingrediente activo que tiene un tamaño medio grande. Aquí, la pulverización se realiza de conformidad con el método conocido usando, por ejemplo, un molino de corte, un molino de martillo, un molino de chorro y similares.

En particular, cuando se produce una preparación sólida

usando un ingrediente activo que tiene una fuerza de unión pobre y un tamaño medio comparativamente grande, el uso de una gran cantidad de aditivos tales como un aglutinante y similares, y similares puede designarse para alcanzar una dureza de preparación suficiente. Sin embargo, al hacer el tamaño medio de un ingrediente activo más pequeño, una gran cantidad de aditivos tales como un aglutinante y similares se vuelve innecesario, lo que hace posible incrementar el contenido de fármaco de la preparación sólida.

Como en el ingrediente activo (excepto sensibilizadores de insulina) que tiene el tamaño medio deseado mencionado arriba, la dispersabilidad del mismo preferiblemente es tal que "partículas de no más de $0.1 \mu\text{m}$ están contenidas a no más del 1% de la cantidad total, y partículas de no menos de $3000 \mu\text{m}$ están contenidas a no más del 10% de la cantidad total".

La relación del tamaño medio del ingrediente activo anteriormente mencionado (excepto sensibilizadores de insulina) para el tamaño medio del sensibilizador de insulina anteriormente mencionado es preferiblemente 0.5 hasta 15, más preferiblemente 0.5 hasta 10.

Al emplear tal relación del tamaño medio, el sensibilizador de insulina y el ingrediente activo pueden dispersarse más uniformemente.

La relación preferible arriba mencionada aplica a un sensibilizador de insulina y un ingrediente activo usado como

el material de partida (incluyendo un producto pulverizado obtenido al pulverizar, un producto pulverizado mezclado obtenido al pulverizar junto con un excipiente, y similares, durante el proceso de producción de una preparación sólida) para producir la preparación sólida de la presente invención. En otras palabras, la relación preferible antes mencionada puede cambiarse durante el proceso de producción de la preparación sólida de la presente invención, o durante el proceso de conservar la preparación sólida después de la producción.

La combinación más preferible de un sensibilizador de insulina y un ingrediente activo (excepto sensibilizadores de insulina) en la preparación sólida de la presente invención, es la del clorohidrato de pioglitazona y el clorohidrato de metformina.

La preparación sólida de la presente invención tiene una fase (parte) en donde un sensibilizador de insulina de ingrediente activo (excepto sensibilizadores de insulina) se dispersan uniformemente.

Esto es, la preparación sólida de la presente invención puede ser una preparación en donde un sensibilizador de insulina y un ingrediente activo (excepto sensibilizadores de insulina) se dispersan uniformemente en la totalidad de la preparación, o puede ser una preparación que contiene parcialmente tal preparación, tal como una preparación

12
70

recubierta obtenida al recubrir una preparación en donde un sensibilizador de insulina y un ingrediente activo (excepto sensibilizadores de insulina) se dispersan uniformemente en la totalidad de la preparación, y similares.

En la presente invención, como una forma de dosis de una preparación sólida, por ejemplo, una tableta, cápsula, granulo, polvo, trocisco y similares pueden mencionarse. La forma de dosis de una preparación sólida preferiblemente es un tableta. Adicionalmente, la forma de la preparación sólida puede ser cualquiera tal como redonda, capsuleta, oblonga y similares. Cuando el peso de la preparación sólida es grande, las formas de capsuleta y oblonga son preferibles desde el aspecto de facilidad de administración.

La preparación sólida de la presente invención puede contener un aditivo convencionalmente usado para el campo técnico de formulación de preparaciones. Como tal aditivo, por ejemplo, un excipiente, desintegrante, aglutinante, lubricante, agente colorante, agente que ajusta el pH, tensoactivo, estabilizador, acidulante, sabor, agente mejorador de flujo y similares pueden mencionarse. Estos aditivos se usan en las cantidades convencionalmente empleadas en el campo técnico de formulación de preparaciones.

Como el excipiente, por ejemplo, almidones tales como almidón de maíz, almidón de papa, almidón de trigo, almidón de arroz, almidón parcialmente pre-gelatinizado, almidón pre-

83
21

gelatinizado, almidón poroso y similares; azúcares y alcoholes de azúcar tal como lactosa, fructosa, glucosa, manitol, sorbitol y similares; fosfato de calcio anhidro, celulosa microcristalina, carbonato de calcio precipitado, silicato de calcio y similares pueden mencionarse.

Como el desintegrante, por ejemplo, carboximetil celulosa, carboximetil celulosa de calcio, almidón de carboximetil de sodio, croscarmelosa de sodio, crospovidona, hidroxipropil celulosa substituida baja, almidón de hidroxipropilo y similares se usan. La cantidad del desintegrante a usarse preferiblemente es 0.5-25 partes en peso, más preferiblemente 1-15 partes en peso, por 100 partes en peso de la preparación sólida.

Como el aglutinante, por ejemplo hidroxipropil celulosa, hidroxipropilmetil celulosa, polivinilpirrolidona, polvo de goma arábica y similares pueden mencionarse. La cantidad de aglutinante a usarse preferiblemente es 0.1-50 partes en peso, más preferiblemente 0.5-40 partes en peso, por 100 partes en peso de la preparación sólida. El aglutinante preferible es hidroxipropil celulosa o polivinilpirrolidona. Particularmente, cuando el ingrediente activo a usarse en la presente invención es clorohidrato de metformina, la polivinilpirrolidona es preferible.

Los ejemplos preferibles del lubricante incluyen estearato de magnesio, estearato de calcio, talco, ésteres de

sacarosa de ácidos grasos, fumarato de sodio estearilo y similares.

Como el agente colorante, por ejemplo colores alimentarios tales como amarillo alimentario No.5, rojo alimentario No. 2, azul alimentario No. 2 y similares, colores de laca de alimentos, trióxido de dihierro y similares pueden mencionarse.

Como el agente que ajusta el pH, citrato, fosfato, carbonato, tartrato, fumarato, acetato, sal de aminoácido y similares pueden mencionarse.

Como el tensoactivo, el lauril sulfato de sodio, polisorbato 80, polioxietileno (160) polioxipropileno (30) glicol y similares pueden mencionarse.

Como el estabilizador, por ejemplo, tocoferol, edetato de tetrasodio, nicotinamida, ciclodextrina y similares pueden mencionarse.

Como el acidulante, por ejemplo, el ácido ascórbico, ácido cítrico, ácido tartárico, ácido málico y similares pueden mencionarse.

Como el saborizante, por ejemplo, el mentol, aceite de menta, aceite de limón, vanillina y similares pueden mencionarse.

Como el agente mejorador de flujo, por ejemplo, el anhídrido silícico ligero, dióxido de silicio hidratado y similares pueden mencionarse. Como se usa en la presente el

AS
73

anhídrido silícico ligero puede ser cualquiera de manera que contenga hidrato de dióxido de silicio ($\text{SiO}_2 \cdot n\text{H}_2\text{O}$) (n es un entero) como el componente principal, y como ejemplos concretos de los mismos, el Sylsia 320 (nombre comercial, Fuji Silsia Chemical Ltd.) AEROSIL200 (nombre comercial, NIPPON AEROSIL CO., LTD) y similares pueden mencionarse.

Los aditivos arriba mencionados pueden usarse en una mezcla de dos o más tipos de los mismos en una relación apropiada.

El contenido de sensibilizador de insulina de la preparación sólida de la presente invención es, por ejemplo, 0.01-100 partes en peso, preferiblemente 1-99 partes en peso, por 100 partes en peso de la preparación sólida de la presente invención.

Particularmente, cuando el sensibilizador de insulina es clorohidrato de pioglitazona, el contenido de clorohidrato de pioglitazona de la preparación sólida de la presente invención es, por ejemplo, preferiblemente 0.01-15 partes en peso, más preferiblemente 0.5-10 partes en peso, por 100 partes en peso de la preparación sólida de la presente invención.

El contenido del ingrediente activo (excepto sensibilizadores de insulina) en la preparación sólida de la presente invención es, por ejemplo, 0.1-100 partes en peso, preferiblemente 1-99 partes en peso, por 100 partes en peso de la preparación sólida de la presente invención.

25
24

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

La preparación sólida de la presente invención puede producirse, por ejemplo, mezclando uniformemente un sensibilizador de insulina y un ingrediente activo (excepto sensibilizadores de insulina) con los aditivos anteriormente mencionados como sea necesario, o mezclando uniformemente después de granular, y luego moldeo por compresión.

Aquí, el mezclado se realiza usando, por ejemplo, un mezclador tal como un mezclador de tipo V, un mezclador de barril y similares, y la granulación se realiza usando, por ejemplo, un granulador mezclador de alta velocidad, un granulador-secador de lecho fluidizado y similares. Para moldeo por compresión, por ejemplo, el picado se da a una presión de 5-35 kN/cm² usando una máquina formadora de tabletas por picado sencillo, una máquina formadora de tabletas rotatoria y similares.

Para moldeo por compresión usando la máquina formadora de tabletas anteriormente mencionada, se usa preferiblemente un

punzón abocardado para prevenir la sobrecapa.

La preparación sólida de la presente invención se produce preferiblemente al granular un sensibilizador de insulina y un ingrediente activo (excepto sensibilizadores de insulina) junto con aditivos como sea necesario, tal como un excipiente, agente mejorador de flujo y similares, mientras se rocía un solvente (por ejemplo, agua, etanol) que contiene un aglutinante (preferiblemente polivinilpirrolidona cuando el ingrediente activo es clorohidrato de metformina) dispersado o disuelto en este, secando los gránulos obtenidos, mezclando los gránulos con aditivos tales como excipientes, desintegrantes, lubricantes y similares y luego moldear por compresión la mezcla.

Una preparación recubierta también puede producirse al recubrir un producto moldeado obtenido por moldeado por compresión como se menciona arriba con una base recubierta.

Como la base de recubrimiento aquí, por ejemplo, una base de recubrimiento de azúcar, una base recubierta de películas soluble en agua, una base de recubierto de película entérica, una base recubierta de película de liberación sostenida y similares pueden mencionarse.

Como la base de recubrimiento de azúcar, se usa sacarosa, y 1 o más tipos seleccionado de talco, carbonato de calcio precipitado, gelatina, goma arábica, pululan, cera carnauba y similares puede además usarse en combinación.

Como la base de recubrimiento de película soluble en agua, por ejemplo, polímeros de celulosa tal como hidroxipropil celulosa, hidroxipropilmetil celulosa, hidroxietil celulosa, metilhidroxietil, celulosa etc.; polímeros sintéticos tales como polivinilacetal dietilaminoacetato, aminoalquil metacrilato copolímero E [Eudragit E (nombre comercial), Rohm Pharma], polivinilpirrolidona etc.; polisacáridos tales como pululan etc; y similares pueden mencionarse.

Como la base de recubrimiento de película entérica, por ejemplo, polímeros de celulosa tales como hidroxipropilmetil celulosa, succinato acetato de hidroxipropilmetil celulosa, carboximetil celulosa, ftalato acetato de celulosa, etc.; polímeros acrílicos tales como copolímero L de ácido metacrílico (Eudragit L (nombre comercial), Rohm Pharma], copolímero LD de ácido metacrílico (Eudragit L-30D55 (nombre comercial), Rohm Pharma], copolímero S de ácido metacrílico [Eudragit S (nombre comercial), Rohm Pharma] etc.; sustancias que se presentan naturalmente tales como sellador etc.; y similares pueden mencionarse.

Como la base de recubrimiento de película de liberación sostenida, por ejemplo, polímeros de celulosa tales como etil celulosa, etc.; polímeros acrílicos tales como copolímeros RS aminoalquil metacrilato [Eudragit RS (nombre comercial), Rohm Pharma], suspensión de copolímero de etil acrilato-metil

metacrilato [Eudragit NE (nombre comercial), Rohm Pharma] etc.; y similares pueden mencionarse.

Las bases de recubrimiento anteriormente mencionadas pueden usarse después de mezclar con dos o más tipos de los mismos a relaciones apropiadas. Para recubrimiento, pueden usarse aditivos de recubrimiento.

Como el aditivo de recubrimiento, por ejemplo, un agente protector de la luz y un agente colorante tal como óxido de titanio, talco, trióxido de dihierro y similares; plastificantes tales como polietilen glicol, citrato de trietilo, aceite de ricino, polisorbatos y similares; ácido orgánicos tales como ácidos cítrico, ácido tartárico, ácido málico, ácido ascórbico y similares; y similares pueden mencionarse.

El recubrimiento se realiza de conformidad con métodos conocidos, por ejemplo, usando un equipo de recubrimiento de película.

Cuando se produce una preparación recubierta al recubrir el producto moldeado arriba mencionado, la proporción de producto moldeado generalmente es 70-99 partes en peso, preferiblemente 90-98 partes en peso, por 100 partes en peso de la preparación recubierta.

Además, una marca o una letra puede imprimirse en la preparación sólida de la presente invención para propósito de identificación, y una línea separadora puede usarse para

90
28

facilitar la división.

Desde los aspectos de resistencia de preparación y similares, la preparación sólida de la presente invención preferiblemente es una recubierta por película.

La preparación sólida de la presente invención tiene preferiblemente una dureza de 100 hasta 400 N.

La preparación sólida de la presente invención tienen preferiblemente una fase en donde un sensibilizador de la insulina y un ingrediente activo (excepto sensibilizadores de la insulina), que tienen una relación de tamaño medio del mismo al tamaño medio del sensibilizador a la insulina de 0.5 hasta 15 (preferiblemente 0.5 hasta 10), se dispersan uniformemente.

La relación preferible antes mencionada se aplica a un sensibilizador de insulina y un ingrediente activo usado como un material de partida (incluyendo un producto pulverizador obtenido al pulverizar, un producto pulverizado obtenido al pulverizar junto con un excipiente y similares durante el proceso de producción de una preparación sólida) para producir la preparación sólida de la presente invención. En otras palabras, la relación preferible antes mencionada puede haber cambiado durante un proceso de producción de la preparación sólida de la presente invención, o durante el proceso de conservación de la preparación sólida después de la producción.

77
79

La preparación sólida de la presente invención muestra preferiblemente un coeficiente de variación del contenido de sensibilizador de la insulina de no más de 6%. El coeficiente de variación es preferiblemente no mayor al 4%.

Como se usa en la presente, el coeficiente de variación del contenido de sensibilizador de insulina es un porcentaje (%) obtenido al calcular el valor promedio y la desviación estándar de los contenidos del sensibilizador de insulina de preparaciones sólidas plurales y división de la desviación estándar por el valor promedio. El contenido del sensibilizador de insulina de la preparación sólida se puede medir por métodos conocidos (por ejemplo, cromatografía líquida).

La preparación sólida de la presente invención se eluye preferiblemente en no menos del 70% del sensibilizador de insulina 30 minutos después en una prueba de disolución de acuerdo al método Paddle usando una solución amortiguadora de ácido clorhídrico-cloruro de potasio (pH 2.0) a una solución de prueba de 37°C, 50 rpm.

Aquí, la prueba de disolución se efectúa de acuerdo con un método descrito en la farmacopea japonesa edición 14. Además, la solución amortiguadora de ácido clorhídrico-cloruro de potasio (pH 2.0) a usarse como solución de prueba se puede preparar de acuerdo con un método conocido. La cantidad de solución amortiguadora de ácido clorhídrico-cloruro de potasio

a usarse como una solución de prueba es generalmente 900 ml.

La preparación sólida de la presente invención se puede administrar oralmente o parenteralmente y seguramente a mamíferos (por ejemplo, ratón, rata, conejo, gato, perro, bovino, caballo, mono, humano y similares).

La preparación sólida de la presente invención y cada componente (por ejemplo, el sensibilizador de insulina tal como el clorohidrato de pioglitazona y similares) en la preparación sólida son útiles como un agente para la profilaxis o tratamiento de por ejemplo, diabetes (por ejemplo, diabetes tipo 1, diabetes tipo 2, diabetes gestacional, etc.), hiperlipidemia (por ejemplo, hipertrigliceridemia, hipercolesterolemia, hipo-HDL-emia, hiperlipidemia postprandial, etc.), tolerancia debilitada a la glucosa [IGT (tolerancia debilitada a la glucosa)], complicaciones diabéticas [por ejemplo, neuropatía, nefropatía, retinopatía, cataratas, macroangiopatía, osteopenia, coma diabético hiperosmolar, enfermedad infecciosa (por ejemplo, infección respiratoria, infección del tracto urinario, infección gastrointestinal, infecciones del tejido blando dermal, infección de las extremidades inferiores, etc.), gangrena del diabético, xerostomia, hipacusis, trastorno cerebro vascular, trastorno de circulación de sangre periférica, etc], obesidad, osteoporosis, caquexia (por ejemplo, caquexia cancerosa, caquexia tuberculosa, caquexia

43
81

diabética, caquexia de enfermedad de la sangre, caquexia de enfermedad endocrina, caquexia de enfermedad infecciosa o caquexia debido al síndrome de inmunodeficiencia adquirida), hígado graso, hipertensión, síndrome de ovario policístico, enfermedad del riñón, (por ejemplo, nefropatía diabética, nefritis glomerular, glomerulosclerosis, síndrome nefrótico, nefrosclerosis hipertensa, enfermedad de riñón de fase terminal, etc.), distrofia muscular, infarto al miocardio, angina pectoris, accidente cerebro vascular (por ejemplo, infarto cerebral, apoplejía cerebral), síndrome de resistencia a la insulina, síndrome X, síndrome dismetabólico, hiperinsulinemia, trastorno céntrico inducido por hiperinsulinemia, tumor (por ejemplo, leucemia, cáncer de mama, cáncer de próstata, cáncer de piel, etc.), síndrome de intestino irritable, diarrea aguda o crónica, enfermedades inflamatorias [por ejemplo, enfermedad de Alzheimer, artritis reumatoide crónica, espondilitis deformans, osteoartritis, lumbago, gota, inflamación traumática post operativa, remisión de la tumencia, neuralgia, faringolaringitis, cistitis, hepatitis (incluso esteatohepatitis no alcohólicas), neumonía, pancreatitis, enfermedad inflamatoria del intestino, colitis ulcerante, etc.], síndrome de obesidad visceral, arteriosclerosis (por ejemplo, aterosclerosis, etc.) y similares.

La preparación sólida de la presente invención y cada

94
82

componente (por ejemplo, sensibilizador de la insulina tal como clorohidrato de pioglitazona y similares) en la preparación sólida son útiles para la prevención secundaria de diversas enfermedades antes mencionadas (por ejemplo, prevención secundaria de evento cardiovascular tal como infarto al miocardio, etc.) y supresión del avance (por ejemplo, supresión del avance de tolerancia debilitada a la glucosa en diabetes, supresión del avance de la arteriosclerosis en paciente diabéticos).

La dosis de preparación sólida de la presente invención necesita solo ser una cantidad efectiva de un sensibilizador a la insulina y un ingrediente activo (excepto sensibilizadores a la insulina) contenidos en la preparación sólida.

La dosis efectiva del sensibilizador de insulina por ejemplo, generalmente 0.01-500 mg/día, preferiblemente 0.1-100 mg/día, para un adulto (peso corporal 60 kg).

Particularmente, la cantidad efectiva de clorohidrato de pioglitazona es generalmente 7.5-60 mg/día, preferiblemente 15-60 mg/día, para un adulto (peso corporal 60 kg), cuando el sensibilizador de la insulina es clorohidrato de pioglitazona.

Cuando el sensibilizador a la insulina es malato de rosiglitazona, la cantidad efectiva del malato de rosiglitazoina es generalmente 1-12 mg/día, preferiblemente 2-8 mg/día, para un adulto (peso corporal 60 kg).

La cantidad efectiva del ingrediente activo (excepto

SP
83

sensibilizadores de insulina) es, por ejemplo, generalmente 0.01-10000 mg/día, preferiblemente 0.1-5000 mg/día, para un adulto (peso corporal 60 kg).

Particularmente, la cantidad efectiva de una biguanida (preferiblemente clorohidrato de metformina) en generalmente 125-2550 mg/día, preferiblemente 250-2550 mg/día, para un adulto (peso corporal 60 kg), cuando el ingrediente activo es la biguanida (preferiblemente clorohidrato de metformina).

La frecuencia de administración de la preparación sólida de la presente invención a los mamíferos antes mencionados por día es preferiblemente de una o dos veces al día más preferiblemente una vez al día. Particularmente, la preparación sólida de la presente invención se administra preferiblemente una vez que aun mamífero antes del desayuno.

La preparación sólida de la presente invención puede usarse en combinación con uno o más agentes farmacéuticos seleccionados de agentes terapéuticos para la diabetes, agentes terapéuticos para complicaciones diabéticas, agentes terapéuticos para la hiperlipidemia, agentes antihipertensivos, agentes antiobesidad, diuréticos, agentes antitrombóticos y similares (de aquí en adelante algunas veces se abrevia como fármaco concomitante. Como tales fármacos concomitantes, aquellos antes ejemplificados como el ingrediente activo se pueden usar. El tiempo de administración de la preparación sólida de la presente invención y aquel del

fármaco concomitante no se limitan, y se pueden administrar simultáneamente o en una forma escalonada al sujeto en administración. Además, la preparación sólida de la presente invención y el fármaco concomitante se pueden administrar a un sujeto en administración como una preparación sencilla que los contiene.

La dosis del fármaco concomitante se puede determinar adecuadamente con base en la dosis clínicamente empleada. Además, la relación de mezclado de la preparación sólida de la presente invención y el fármaco concomitantes se pueden determinar adecuadamente de acuerdo al sujeto de administración, vía de administración, enfermedad, objetivo, condición, combinación y similares. Por ejemplo, cuando el sujeto en administración es un humano, se puede usar el fármaco concomitante en una cantidad de 0.01 hasta 100 partes en peso por una parte en peso de la preparación sólida de la presente invención.

El uso de un fármaco concomitante de esta manera proporciona efectos superiores como 1) mejorar la acción de la preparación sólida de la presente invención o el fármaco concomitante (efecto sinérgico en la acción de los agentes farmacéuticos), 2) reducir la dosis de la preparación sólida de la presente invención o el fármaco concomitante (efecto de reducción de la dosis de los agentes farmacéuticos en comparación con una administración de fármaco sencilla), 3)

AAK

reducir la acción secundaria de la preparación sólida de la presente invención o el fármaco concomitante y similares.

La presente invención proporciona además "un método de producción de la preparación sólida que tiene una fase (parte) en donde un sensibilizador a la insulina y un ingrediente activo (excepto los sensibilizadores de la insulina) se dispersa uniformemente lo cual comprende granulación de lecho fluidizado, el sensibilizador de insulina y el ingrediente activo (excepto sensibilizadores de insulina) que tienen una relación de tamaño medio del mismo al tamaño medio del sensibilizador de insulina de 0.5 hasta 15 (preferiblemente 0.5 hasta 10).

Aquí, la granulación de lecho fluidizado se efectúa de acuerdo con un método conocido per se, por ejemplo, usando un secador granulador fluidizado y similares. En donde es necesario, se pueden agregar aditivos tales como un excipiente, un agente mejorador de flujo, un aglutinante y similares durante o antes de la granulación de lecho fluidizado. Alternativamente, los gránulos obtenidos por granulación de lecho fluidizado se pueden mezclar con aditivos tales como un excipiente, un desintegrante, un lubricante y similares como sea necesario y moldearse por compresión, y el producto moldeado obtenido se puede recubrir con una base de recubrimiento.

Como se usa en la presente, como el aditivo y la base de

recubrimiento, aquellos similares a los mencionados anteriormente pueden usarse. Además, el moldeo por compresión y recubrimiento se efectúan de la misma forma como se mencionó anteriormente.

El método de producción de la presente invención es útil para la producción de la producción de una preparación sólida que contiene un ingrediente activo altamente soluble en agua (por ejemplo, clorohidrato de metformina) como un método de producción conveniente de una preparación sólida superior en las características de preparación tal como uniformidad de contenido y propiedades de solución del ingrediente activo y un sensibilizador de insulina, dureza de preparación y similares.

La presente invención se explica en detalle en los siguientes con referencia a ejemplos, ejemplos de referencia, ejemplo comparativo y ejemplos experimentales, que no se construyen como limitantes.

En los siguientes ejemplos y ejemplo comparativo, el tamaño medio se mide por Helos & Rodos (nombre comercial, fabricado por Sympatec). En los ejemplos, sin embargo, como varios aditivos tales como estearato de magnesio y similares, se usan productos compatibles con la fármaco pedía japonesa 14 edición.

Ejemplo 1

Se colocaron clorohidrato de metformina (tamaño medio: 29

99/2

μm , 267.6 g), clorohidrato de pioglitazona (tamaño medio: 13 μm , 8.7 g) y almidón de maíz (4.2 g) en un secador granulador fluidizado (fabricado por POWREX CORPORATION, LAB-1), se granularon mientras se rociaron con agua purificada (195 g) que contenía polivinilpirrolidona (19.5 g) y se secaron para dar gránulos.

Se agregaron celulosa microcristalina (18.87 g), croscarmelosa de sodio (16.85 g) y estearato de magnesio (1.35 g) y se mezclaron con los gránulos obtenidos.

La mezcla de polvo obtenida se formó en tabletas usando una máquina para hacer tabletas (fabricado por Kikusui Seisakusho, Ltd., Correct12HUK) (tamaño de tableta: diámetro largo 13.5 mm x diámetro corto 8.5 mm, presión de compresión: 9.6 kN/cm²) para dar tabletas que pesan 630 mg por tableta.

Ejemplo 2

Se coloraron clorohidrato de metformina (tamaño medio: 29 μm , 2283.1 g), clorohidrato de pioglitazona (tamaño medio: 13 μm , 75.5 g), Sylysia320 (nombre comercial, Fuji Silysia Chemical Ltd., 1.4 g), celulosa microcristalina (85.7 g) en un secador granulador fluidizado (fabricado por POWREX CORPORATION, FD-3SN), se granularon mientras se rociaron con agua purificada (1507 g) que contenía polivinilpirrolidona (150.7 g) y se secaron para dar gránulos.

Se agregaron celulosa microcristalina (170 g), croscarmelosa de sodio (137.8 g) y estearato de magnesio (9.1

g) y se mezclaron con los gránulos obtenidos.

La mezcla de polvo obtenida se formó en Tabletado usando una máquina para hacer tabletas (fabricado por Kikusui Seisakusho Ltd., Correct12HUK) (tamaño de tableta: diámetro largo 13.5 mm x diámetro corto 8.5 mm, presión de compresión: 9.6 kN/cm²) para dar tabletas pensado 638 mg por tableta.

Las tabletas obtenidas (1200 g) se vaciaron en un aparato de recubrimiento de película (Hicoater 30, fabricado por POWREX CORPORATION), y el recubrimiento se llevó a cabo por rociar una solución de recubrimiento a una temperatura de entrada de 80°C y a 2.0 g/minutos para dar tabletas de recubrimiento-película que pesan 657 mg por tableta. Como la solución de recubrimiento, una dispersión de hidroxipropilmetil celulosa (22.0 g), polietilen glicol 6000 (4.2 g), óxido de titanio (4.2 g) y talco (4.2 g) en agua purificada (446 g) se usó.

Ejemplo 3

Se colocaron clorohidrato de metformina (tamaño medio: 29 µm, 2318.2 g), clorohidrato de pioglitazona (tamaño medio: 13 µm, 45.1 g), Sylysia320 (nombre comercial, Fuji Silysia Chemical Ltd., 1.4 g) y celulosa microcristalina (86.4 g) en un secador granulador fluidizado (fabricado por POWREX CORPORATION, FD-3SN), se granularon mientras se rociaron con agua purificada (1500 g) que contenía polivinilpirrolidona (150 g) y se secaron para dar gránulos.

10/1/84

Se agregaron celulosa microcristalina (170 g), croscarmelosa de sodio (138.2 g) y estearato de magnesio (9.0 g) y se mezclaron con los gránulos obtenidos.

La mezcla de polvo obtenida se formó en tabletas usando una máquina para hacer tabletas (fabricado por Kikusui Seisakusho Ltd., Correct12HUK) (tamaño de tableta: diámetro largo 17.5 mm x diámetro corto 9.5 mm, presión de compresión: 11 kN/cm²) para dar tabletas que pesan 1070 mg por tableta.

Las tabletas obtenidas (1200 g) se vaciaron en un aparato de recubrimiento de película (Hicoater 30, fabricado por POWREX CORPORATION), y el recubrimiento se llevó a cabo por rociar una solución de recubrimiento a una temperatura de entrada de 80°C y 2.0 g/minuto para dar tabletas de recubrimiento-película que pesan 1100 mg por tableta. Como la solución de recubrimiento, una dispersión de hidroxipropilmetil celulosa (20.7 g), polietilen glicol 6000 (4.0 g), óxido de titanio (4.0 g) y talco (4.0 g) en agua purificada (327 g) se usó.

Ejemplo 4

Se colocaron clorohidrato de metformina (tamaño medio: 29 µm, 2325.6 g), clorohidrato de pioglitazona (tamaño medio: 13 µm, 38.4 g), Sylysia320 (nombre comercial, Fuji Silysia Chemical Ltd., 1.4 g) y celulosa microcristalina (88.1 g) en un secador glanulador fluidizado (fabricado por POWREX CORPORATION, FD-3SN), se granularon mientras se rociaron con

62
90

agua purificada (1491 g) que contenía polivinilpirrolidona (149.1 g) y se secaron para dar gránulos.

Se agregaron celulosa microcristalina (170 g), croscarmelosa de sodio (137.1 g) y estearato de magnesio (8.8 g) y se mezclaron con los gránulos obtenidos.

La mezcla de polvo obtenida se formó en tabletas usando una máquina para hacer tabletas (fabricado por Kikusui Seisakusho Ltd., Correct12HUK) (tamaño de tableta: diámetro largo 20.0 mm x diámetro corto 10.0 mm, presión de compresión: 11 kN/cm²) para dar tabletas que pesan 1255 mg por tableta.

Las tabletas obtenidas (1200 g) se vaciaron en un aparato de recubrimiento de película (Hicoater 30, fabricado por POWREX CORPORATION), y el recubrimiento se llevó a cabo por rociar una solución de recubrimiento a una temperatura de entrada de 80°C y a 2.0 g/minuto para dar tabletas de recubrimiento-película que pesan 1290 mg por tableta. Como la solución de recubrimiento, una dispersión de hidroxipropilmetil celulosa (20.8 g), polietilen glicol 6000 (3.9 g), óxido de titanio (3.9 g) y talco (3.9 g) en agua purificada (325 g) se usó.

Ejemplo 5

Se vaciaron clorohidrato de pioglitazona (tamaño medio: 13 µm) (10000 g) y celulosa microcristalina (2500 g) en una mezclador (POWREX CORPORATION, granulador vertical) y se mezclaron por agitación. La mezcla obtenida se pulverizó en un

103
a1

pulverizador de molido en chorro (NPK Co., Ltd., 100SP) para dar un producto pulverizado (tamaño medio 3.6 μm) de una mezcla de clorohidrato de pioglitazona/celulosa microcristalina.

Se vaciaron clorohidrato de metformina (tamaño medio: 29 μm , 4250 g), un producto pulverizado (tamaño medio 3.6 μm , 103.3 g) de una mezcla de clorohidrato de pioglitazona/celulosa microcristalina y celulosa microcristalina (131.9 g) en un secador granulador fluidizado (POWREX CORPORATION, FD-5S), se granularon mientras se rociaron con agua purificada (1375 g) que contenía polivinilpirrolidona (275 g), y se secaron para dar gránulos.

Se agregaron celulosa microcristalina (320 g), croscarmelosa de sodio (253.4 g) y estearato de magnesio (16.5 g) y se mezclaron con los gránulos obtenidos.

La mezcla de polvo obtenida se formó en tabletas usando una máquina para hacer tabletas (fabricado por Kikusui Seisakusho Ltd., Correct12HUK) (tamaño de tableta: diámetro largo 17.5 mm x diámetro corto 9.5 mm, presión de compresión: 20 kN/golpe) equipada con un punzón tapado para dar tabletas que pesan 1070 mg por tableta.

Las tabletas obtenidas (3600 g) se vaciaron en un aparato de recubrimiento de película (DRIACOATER500, fabricado por POWREX CORPORATION) y una solución de recubrimiento se roció a una temperatura de entrada de 80°C a 15.0 g/minuto para dar

64
qr

tabletas de recubrimiento-película que pesan 1100 mg por tableta. Como la solución de recubrimiento, una dispersión de hidroxipropilmetil celulosa (63.8 g), polietilen glicol 6000 (12.3 g), óxido de titanio (12.3 g) y talco (12.3 g) en agua purificada (1000 g) se usó.

Ejemplo 6

Se vaciaron clorohidrato de pioglitazona (tamaño medio: 13 μm , 10000 g) y celulosa microcristalina (2500 g) en un mezclador (POWREX CORPORATION, granulador vertical) y se mezclaron por agitación. La mezcla obtenida se pulverizó en un pulverizador de molido en chorro (NPK Co., Ltd., 100SP) para dar un producto pulverizado (tamaño medio 3.6 μm) de una mezcla de clorohidrato de pioglitazona/celulosa microcristalina.

Se vaciaron clorohidrato de metformina (tamaño medio: 29 μm , 4500 g), un producto pulverizado (tamaño medio 3.6 μm , 185.9 g) de una mezcla de clorohidrato de pioglitazona/celulosa microcristalina (127.5 g) en un secador granulador fluidizado (POWREX CORPORATION, FD-5S), se granularon mientras se rociaron con agua purificada (1485 g) que contenía polivinilpirrolidona (297 g), y se secó para dar gránulos.

Se agregaron celulosa microcristalina (342 g), croscarmelosa de sodio (271.5 g) y estearato de magnesio (18 g) y se mezclaron con los gránulos obtenidos.

16/5
93

La mezcla de polvo obtenida se formó en tabletas usando una máquina para hacer tabletas (fabricado por Kikusui Seisakusho Ltd., Correct12HUK) (tamaño de tableta: diámetro largo 13.5 mm x diámetro corto 8.5 mm, presión de compresión: 15 kN/golpe) equipado con un punzón abocardado para dar tabletas que pesan 638 mg por tableta.

Las tabletas obtenidas (3600 g) se vaciaron en una aparato de recubrimiento de película (DRIACOATER500, fabricado por POWREX CORPORATION) y una solución de recubrimiento se roció a una temperatura de entrada de 80°C a 15.0 g/minuto para dar tabletas de recubrimiento-película que pesan 657 mg por tableta. Como la solución de recubrimiento, una dispersión de hidroxipropilmetil celulosa (67.4 g), polietilen glicol 6000 (13 g), óxido de titanio (13 g) y talco (13 g) en agua purificada (1064 g) se usó.

Ejemplo de referencia 1

Producción de agente de recubrimiento

Se disolvieron hidroxipropilmetil celulosa 2910 (TC-5) (350.4 g) y polietilen glicol 6000 (72 g) en agua purificada (4320 g). se dispersaron óxido de titanio (48 g) y trióxido de dihierro amarillo (9.6 g) en la solución obtenida para dar un agente de recubrimiento.

Producción de Tableta descubierta

El ácido (E)-4-[4-(5-Metil-2-fenil-4-oxazolilmetoxi)benciloxiimino]-4-fenilbutírico (de aquí en

106
al

adelante se abrevia como compuesto A, 1184 g), se colocaron lactosa (1991 g), almidón de maíz (366.3 g) y croscarmelosa de sodio (233.9 g) en un secador granulador de capas fluidizado (fabricado por POWREX CORPORATION), se precalentaron, se mezclaron y se granularon mientras se rociaban en una solución acuosa (2591 g) que contenía hidroxipropil celulosa (142.5 g). El polvo de gránulo obtenido (3696 g) se pasó a través de molino de polvo (fabricado por Showa Chemical Machinery Engineering) para dar un polvo calibrado. El polvo calibrado obtenido (3485 g), almidón de maíz (127.1 g) y estearato de magnesio (18.15 g) se mezcló en un mezclador de barril (fabricado por Showa Chemical Machinery Engineering) y el polvo mezclado obtenido se formó en tabletas por una máquina para hacer tabletas (fabricado por Kikusui Seisakusho Ltd.) para dar tabletas descubiertas.

Producción de Tabletas recubiertas con película

El agente de recubrimiento ya mencionado se roció en las tabletas descubiertas 24000 obtenidas en un máquina de recubrimiento de película (fabricado por POWREX CORPORATION) para dar tabletas de recubrimiento-película (24000 tabletas) que contienen 32.0 mg del compuesto A por tableta y tienen la siguiente formulación.

107
95

Formulación de Tableta (composición por tableta):

(Tableta descubierta)

1) Compuesto A	32.0 mg
2) lactosa	53.8 mg
3) almidón de maíz	13.75 mg
4) croscarmelosa de sodio	6.05 mg
5) hidroxipropil celulosa	3.85 mg
6) estearato de magnesio	0.55 mg

total	110.0 mg
-------	----------

(componentes de película)

7) hidroxipropilmetil celulosa 2910	2.92 mg
8) polietilen glicol 6000	0.6 mg
9) óxido de titanio	0.4 mg
10) trióxido de dihierro amarillo	0.08 mg

total	114.0 mg
-------	----------

Ejemplo de referencia 2Producción de agente de recubrimiento

La hidroxipropilmetil celulosa 2910 (TC-5) (101.9 g; y polietilen glicol 6000 (20.4 g) se disolvieron en agua purificada (1224 g). Se dispersaron óxido de titanio (13.6 g) y trióxido de dihierro amarillo (0.136 g) en la solución obtenida para dar un agente de recubrimiento.

128
98Producción de Tableta descubierta

De la misma manera como en el Ejemplo de referencia 1, se preparó un polvo mezclado y el polvo mezclado obtenido se formó en Tabletillas por una máquina formadora de Tabletillas (Kikusui Seisakusho 5 Ltd.) para dar tabletas descubiertas.

Producción de Tabletillas recubiertas con película

El agente de recubrimiento arriba mencionado se roció en las 600 tabletas descubiertas obtenidas en una máquina de recubrimiento de película (fabricado por Freund Corporation) para dar tabletas recubiertas de película (600 tabletas) que contienen 48.0 mg del Compuesto A por tableta y que tienen la siguiente formulación.

Formulación de Tableta (composición por tableta):

(Tableta descubierta)

1) Compuesto A	48.0 mg
2) lactosa	80.7 mg
3) almidón de maíz	20.625 mg
4) croscarmelosa de sodio	9.075 mg
5) hidroxipropil celulosa	5.775 mg
6) estearato de magnesio	0.825 mg

total

165.0 mg

69
93

(componentes de la película)

7) hidroxipropilmetil celulosa 2910	4.494 mg
8) polietilen glicol 6000	0.9 mg
9) óxido de titanio	0.6 mg
10) trióxido de dihierro amarillo	0.006 mg
total	171.0 mg

Ejemplo de referencia 3

Producción de agente de recubrimiento

La hidroxipropilmetil celulosa 2910 (TC-5) (101.2 g; y el polietilen glicol 6000 (20.4 g) se disolvieron en agua purificada (1224 g). Se dispersaron óxido de titanio (13.6 g) y trióxido de dihierro amarillo (0.816 g) en la solución obtenida para dar un agente de recubrimiento.

Producción de Tableta descubierta

De la misma manera como en el Ejemplo de referencia 1, se preparó un polvo mezclado y el polvo mezclado obtenido se formó en tabletas por una máquina formadora de tabletas (Kikusui Seisakusho Ltd.) para dar tabletas descubiertas.

Producción de Tabletas recubiertas con película

El agente de recubrimiento arriba mencionado se roció en las 320 Tabletatas descubiertas obtenidas en una máquina de recubrimiento de película (fabricada por Freund Corporation) para dar tabletas recubiertas de película (320 Tabletatas) que

HFA as

contienen 64.0 mg del Compuesto A por tableta y que tienen la siguiente formulación.

(Tableta descubierta)

1) Compuesto A	64.0 mg
2) lactosa	107.6 mg
3) almidón de maíz	27.5 mg
4) croscarmelosa de sodio	12.1 mg
5) hidroxipropil celulosa	7.7 mg
6) estearato de magnesio	1.1 mg

total	220.0 mg
-------	----------

(componentes de la película)

7) hidroxipropilmetil celulosa 2910	5.952 mg
8) polietilen glicol 6000	1.2 mg
9) óxido de titanio	0.8 mg
10) trióxido de dihierro amarillo	0.048 mg

total	228.0 mg
-------	----------

Ejemplo de Referencia 4

Producción de agente de recubrimiento

La hidroxipropilmetil celulosa 2910 (TC-5) (298.8 g) y el polietilen glicol 6000 (60 g) se disolvieron en agua

H
99

purificada (3600 g). Se dispersaron óxido de titanio (40 g) y trióxido de dihierro amarillo (1.2 g) en la solución obtenida para dar un agente de recubrimiento.

Producción de Tableta descubierta

El Compuesto A (1032 g), lactosa (2657 g), almidón de maíz (425.7 g) y croscarmelosa de sodio (260.2 g) se colocaron en un secador granulador de lecho fluidizado (fabricado por POWREX CORPORATION), se precalentó, mezcló y granuló mientras se roció una solución acuosa (2760 g) que contiene hidroxipropil celulosa (165.6 g). El polvo en gránulo obtenido (4277 g) se pasó a través de un molino de polvo (fabricado por Showa Chemical Machinery Engineering) para dar un polvo calibrado. El polvo calibrado obtenido (3696 g), almidón de maíz (134.8 g) y estearato de magnesio (19.25 g) se mezclaron en un mezclador de barril (fabricado por Showa Chemical Machinery Engineering) y el polvo mezclado obtenido se formó en Tabletillas por una máquina formadora de Tabletillas (Kikusui Seisakusho Ltd.) para dar tabletas descubiertas.

Producción de Tabletillas recubiertas con película

El agente de recubrimiento arriba mencionado se roció en las 27000 tabletas descubiertas obtenidas en una máquina de recubrimiento de película (fabricada por POWREX CORPORATION) para dar tabletas recubiertas de película (27000 Tabletillas) que contienen 24.0 mg del Compuesto A por tableta y que tienen la siguiente formulación.

12
100

Formulación de Tableta (composición por tableta):

(Tableta descubierta)

1) Compuesto A	24.0 mg
2) lactosa	61.8 mg
3) almidón de maíz	13.75 mg
4) croscarmelosa de sodio	6.05 mg
5) hidroxipropil celulosa	3.85 mg
6) estearato de magnesio	0.55 mg

total	110.0 mg
-------	----------

(componentes de la película)

7) hidroxipropilmetil celulosa 2910	2.988 mg
8) polietilen glicol 6000	0.6 mg
9) óxido de titanio	0.4 mg
10) trióxido de dihierro amarillo	0.012 mg

total	114.0 mg
-------	----------

Ejemplo Comparativo 1

De la misma manera como en el Ejemplo 1 excepto que el clorohidrato de metformina (tamaño medio: 29 nm) se reemplazó por clorohidrato de metformina (tamaño medio: 238 μm), se obtienen Tabletetas.

Ejemplo Experimental 1

Las tabletas obtenidas en los Ejemplos anteriormente

H3
101

mencionados y Ejemplo Comparativo se evaluaron para uniformidad de contenido de estos fármacos al determinar el coeficiente de variación (%) de clorohidrato de pioglitazona y clorohidrato de metformina.

Para especificar, los contenidos de clorohidrato de pioglitazona y clorohidrato de metformina en Las tabletas se midieron por cromatografía líquida, el valor promedio y la desviación estándar de 3 Tabletas se determinaron, después de lo cual la desviación estándar se dividió por el valor promedio y el porcentaje del mismo se calculó. Los resultados se muestran en la Tabla 1.

[Tabla 1] Coeficiente de variación (%) de clorohidrato de pioglitazona y clorohidrato de metformina

	clorohidrato de pioglitazona	clorohidrato de metformina
Ejemplo 1	3.5	0.8
Ejemplo 2	0.5	0.3
Ejemplo 3	1.1	0.7
Ejemplo 5	1.0	0.5
Ejemplo 6	0.6	0.5
Ejemplo comparativo 1	7.6	1.2

Como se muestra en la tabla 1, el coeficiente de variación del clorohidrato de pioglitazona y clorohidrato de

104
(02)

metformina en la preparación del sólido de la presente invención fue corto. En otras palabras, la preparación del sólido de la presente invención mostró un fármaco superior que contiene uniformidad.

Ejemplo Experimental 2

Las tabletas obtenidas en los ejemplos anteriormente mencionados y el ejemplo comparativo se midió por la dureza de Las tabletas en la dirección a lo largo del diámetro usando un medidor de dureza de Las tabletas (fabricado por Toyama Sangyo Co., Ltd.). Los resultados se expresan en un promedio de 3 Tabletetas. Los resultados se muestran en la tabla 2.

[Tabla 2] Dureza de tabletas (N)

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

Como se muestra en la tabla 2, la preparación del sólido de la presente invención mostró dureza de tabletas superior.

Ejemplo Experimental 3

Las tabletas obtenidas en los ejemplos anteriormente mencionados se evaluó por la propiedad de disolución del

103

clorohidrato de pioglitazona por el método Paddle (50 rpm) usando una solución amortiguadora de ácido clorhídrico-cloruro de potasio (900 mL, 37°C, pH 2.0). Los resultados se muestran en la tabla 3.

[Tabla 3] Relación de disolución (%) clorohidrato de pioglitazona

Tiempo	15 minutos	30 minutos	45 minutos	60 minutos
Ejemplo 2	85.6	95.8	98.5	99.5
Ejemplo 3	83.1	94.1	97.7	98.6
Ejemplo 5	93.0	100.7	-	-
Ejemplo 6	89.0	100.0	-	-

Como se muestra en la tabla 3, la preparación del sólido de la presente invención mostró una propiedad de disolución superior de clorohidrato de pioglitazona.

Aplicación industrial

La preparación sólida de la presente invención es útil como un fármaco terapéutico para la diabetes y similares, y es superior en características de preparación tal como uniformidad de contenido y propiedad de disolución de un sensibilizador de insulina y un ingrediente activo (excepto sensibilizadores de insulina), dureza de preparación y similares.

Por otro lado, la preparación sólida de la presente invención puede producirse fácilmente por un método conveniente.

104

REIVINDICACIONES

1. Una preparación farmacéutica sólida moldeada por compresión que tiene una fase, caracterizada porque los siguientes ingredientes se encuentran uniformemente dispersos:

- (1) pioglitazona o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma,
- (2) una biguanida, y
- (3) al menos un aditivo farmacéuticamente aceptable,

en donde la preparación farmacéutica sólida moldeada por compresión tiene:

(A) una dureza de 100 hasta 400 N;

(B) un coeficiente de variación que indica un contenido de uniformidad del ingrediente (1) de no más de 6%; y

(C) una propiedad de disolución tal que la preparación farmacéutica sólida moldeada por compresión eluye a no menos del 70% del ingrediente (1) a 30 minutos después de la introducción de la preparación en una solución amortiguadora de 900ml de ácido clorhídrico-cloruro de potasio a un pH de 2, temperatura de 37°C y agitación a 50 rpm de acuerdo con el método de Paddle, y

2. La preparación farmacéutica sólida moldeada por compresión de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizada porque se prepara por medio del proceso que comprende:

(I) Mezclado uniforme del ingrediente (1) que tiene un tamaño medio de 1 a 25 μm y del ingrediente (2) que tiene un tamaño medio de 10 a 100 μm , siempre y cuando la relación de tamaño medio del ingrediente (2) con respecto al ingrediente (1) sea de 0.5 a 15 con el ingrediente (3) para formar una mezcla, y

(II) Moldeado por compresión de la mezcla.

3. La preparación farmacéutica sólida moldeada por compresión de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizada porque el ingrediente (1) es clorohidrato de pioglitazona.

4. La preparación farmacéutica sólida moldeada por compresión de acuerdo con la reivindicación 1 ó 2, caracterizada porque el ingrediente (2) es clorohidrato de metformina.

5. La preparación farmacéutica sólida moldeada por compresión de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, caracterizada porque contiene el ingrediente (1) en una cantidad de 0.01 a 15 partes por peso y del ingrediente (2) una cantidad de 5 a 98 partes por peso, cada uno por 100 partes por peso de la preparación farmacéutica sólida moldeada por compresión.

6. La preparación farmacéutica sólida moldeada por compresión de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, caracterizada porque es una tableta descubierta y contiene el ingrediente (1) en una cantidad de 0.5% a 10% por peso y a el ingrediente (2) en una cantidad de 15% a 96% por peso, cada uno con base en la tableta descubierta.

7. La preparación farmacéutica sólida moldeada por compresión de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, caracterizada porque es una preparación recubierta

4/3
10/5

que comprende una tableta descubierta y un recubrimiento de película formado sobre la tableta descubierta, en donde la tableta descubierta contiene el ingrediente (1) en una cantidad de 0.5% a 10% por peso y el ingrediente (2) en una cantidad de 15% a 96% por peso, cada uno con base en la tableta descubierta.

5 8. Un proceso para producir una tableta, la cual tiene.

(A) una dureza de 100 a 400 N.

(B) un coeficiente de variación que indica un contenido de uniformidad del ingrediente (1) de no más de 6%; y

10 (C) una propiedad de disolución tal que la preparación farmacéutica sólida moldeada por compresión eluye a no menos del 70% del ingrediente (1) a 30 minutos después de la introducción de la preparación en una solución amortiguadora de 900ml de ácido clorhídrico-cloruro de potasio a un pH de 2, temperatura de 37°C y agitación a 50 rpm de acuerdo con el método de Paddle, y comprende los siguientes ingredientes:

15 (1) clorohidrato de pioglitazona en una cantidad de 0.5 a 10 partes por 100 partes por peso de la tableta.

(2) clorohidrato de metformina en una cantidad de 5 a 98 partes por peso por 100 partes por peso de la tableta y

(3) al menos un aditivo farmacéuticamente aceptable.

el proceso comprende: *chapas*

20 (I) Mezclado uniforme de (1) clorohidrato de pioglitazona con un tamaño medio de 1 a 25 μm , (2) clorohidrato de metformina con un tamaño medio de 10 a 100 μm , siempre y cuando la relación de tamaño medio del (2) clorohidrato de metformina con respecto al (1) clorohidrato de pioglitazona sea de 0.5 a 15 y (3) el aditivo para formar una mezcla uniforme, y

25 (II) luego moldear por compresión la mezcla a una presión de 5 a 35 kN/cm^2 para formar la tableta.

9. El proceso de la reivindicación 8, caracterizado porque el paso (I) se lleva a cabo por un secador-granulador de lecho fluidizado.

30 10. El proceso de la reivindicación 8 ó 9, caracterizado porque el aditivo comprende como ligante polivinilpirrolidona en una cantidad de 0.1 a 50 partes por peso por 100 partes por peso de la tableta.

11. El proceso de las reivindicaciones 8, 9 y 10, caracterizado porque comprende además:

35 Recubrimiento de la tableta formada por moldeo de compresión con un recubrimiento de base para formar la tableta con un recubrimiento de película.

12. El proceso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 8 a 11, caracterizado porque el clorohidrato de pioglitazona (1) empleado en el paso (I) está en forma de un producto pulverizado con un tamaño medio de 1 a 25 μm de una mezcla de celulosa microcristalina y clorohidrato de pioglitazona.

H8
108

13. El proceso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 8 a 12, caracterizado porque un excipiente, un desintegrante y un lubricante son adicionados a la mezcla formada en el paso (I) antes del paso (II)

14. El proceso de la reivindicación 13, caracterizado porque el excipiente es celulosa microcristalina, el desintegrante es croscarmelosa de sodio y el lubricante es estearato de magnesio.

15. La preparación farmacéutica sólida moldeada por compresión de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, caracterizada porque el aditivo farmacéuticamente aceptable comprende al menos un excipiente seleccionado del grupo que consiste de almidón, azúcar, alcohol, fosfato de calcio anhidro, celulosa microcristalina, carbonato de calcio precipitado y silicato de calcio.

16. La preparación farmacéutica sólida moldeada por compresión de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, caracterizada porque el aditivo farmacéuticamente aceptable comprende celulosa microcristalina.

17. La preparación farmacéutica sólida moldeada por compresión de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, caracterizada porque el ingrediente (1) cuando se encuentra uniformemente mezclado con los ingredientes (2) y (3) en el paso (I), esta en forma de un producto pulverizado que tiene un tamaño medio de 1 a 25 μm de la mezcla del mismo con un excipiente.

18. La preparación farmacéutica sólida moldeada por compresión de acuerdo con cualquiera de la reivindicación 17, caracterizada porque el excipiente es celulosa microcristalina.

19. La preparación farmacéutica sólida moldeada por compresión de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7 o cualquiera de las reivindicaciones 15 a 18, caracterizada porque los gránulos son producidos en el paso (I) por medio del granulado de los ingredientes (1), (2) y (3) mientras se rocía agua que contiene un aglutinante.

20. La preparación farmacéutica sólida moldeada por compresión de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7 o cualquiera de las reivindicaciones 15 a 18, caracterizada porque al menos un excipiente, un desintegrante y un lubricante se adiciona a la mezcla que se forma en el paso (I) antes del moldeado por compresión en el paso (II).

10

OPOSICIÓN A :

- | | | | |
|-------------------------------------|---|--------------------------|-------------------------|
| ☒ | Patente de Invención. | ☐ | Marca Colectiva. |
| ☐ | Patente de Modelo de Utilidad. | ☐ | Marca de Certificación. |
| ☐ | Diseño Industrial. | ☐ | Lema Comercial. |
| ☐ | Esquema de Trazado para Circuitos Integrados. | | |
| ☐ | Marcas de Productos o Servicios. | | |

Número del expediente: 05-043503

Solicitante: TAKEDA PHARMACEUTICALS COMPANY LIMITED

Apoderado: EMILIO FERRERO

Título de la nueva creación o denominación del signo: “PREPARACIÓN SÓLIDA”.

Gaceta: 570

③ OPOSICIÓN PRESENTADA POR:

SOLICITANTE	Nombre: PROCAPS S.A Direccion: CALLE 80 No. 78B -201 Nacionalidad o Domicilio: COLOMBIA Lugar de Constitución: BARRANQUILLA	IDENTIFICACIÓN C.C. ☐ NIT ☒ C.E. ☐ Otro ☐ Cual _____ Número <u>890.106.527-5</u>
	Teléfono: (571)3719900 Fax: (571)3730818 E-mail:	
REPRESENTANTE O APODERADO	Nombre: LAURA CATALINA SILVA BARRERA Direccion: CARRERA 13 No. 119-95 OF 104 Teléfono: (571)2131213 Fax: (571)6121979 E-mail: negocios@optimum-co.com	IDENTIFICACION C.C. ☐ NIT ☒ C.E. ☐ Otro ☐ Cual _____ Numero <u>52.455.803</u> TP <u>147399</u>

④ FUNDAMENTOS DE LA OPOSICIÓN:

Art.14, 16, 18, 20 y 30 de la Decisión 486 de la CAN

Causal: No cumple con los requisitos de patentabilidad.

Signo opositor:

Justificación:

La presente solicitud no cumple con los requisitos de patentabilidad dado que lo revelado, ya se encontraba en el estado de la técnica o es posible derivarlo de la misma tal y como se demostrará en el capítulo “Fundamento de Hechos”.

142
ay
⑤ Comprobante de pago No. _____

Fecha _____

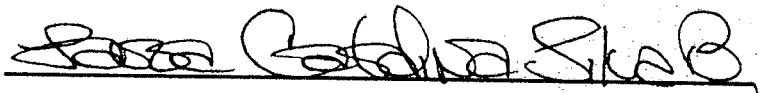
⑥ ANEXOS

- ☒ Comprobante de pago de la tasa.
- ☒ Poderes, si fuere el caso.
- ☒ Pruebas de los fundamentos de la oposición.
- ☐ Documentos que acrediten el legítimo interés, si fuere el caso.
- ☒ Documento que acredita la existencia y representación legal de las partes, cuando sean personas jurídicas.

⑦

NOMBRE: LAURA CATALINA SILVA BARRERA

FIRMA:



C.C. 52.455.803

TP. 147399

Señora Jefe,

DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES

Superintendencia de Industria y Comercio

E. S. D.

Referencia : Expediente N° 05043503

Asunto : Oposición a la solicitud de patente de Invención titulada
"PREPARACIÓN SÓLIDA".

Solicitante : TAKEDA PHARMACEUTICALS COMPANY LIMITED.

Opositora : PROCAPS S.A.

Publicada en la Gaceta de la Propiedad Industrial

N° 570 del 30 de Noviembre de 2006

Yo, **LAURA CATALINA SILVA BARRERA**, abogada en ejercicio, identificada como aparece al pie de mi firma, con tarjeta profesional No. 147399 del consejo superior de la judicatura, en mi condición de apoderada de la sociedad **PROCAPS S.A.** conformada bajo las leyes de la República de Colombia y domiciliada en la ciudad de Barranquilla, Colombia, atentamente manifiesto que estando dentro del término de ley y por orden expresa de mi representada, presento oposición a la concesión del registro de la patente de Invención titulada "**PREPARACIÓN SÓLIDA**", solicitada por **TAKEDA PHARMACEUTICALS COMPANY LIMITED.**, y pido a Usted declarar fundada esta oposición y en consecuencia negar el registro de la patente solicitada.

I. INTERÉS PARA ACTUAR



Optimum

Derecho de la Competencia, Propiedad Industrial y Comercio Exterior

Conforme a lo dispuesto en el artículo 42 de la Decisión 486 de 2000 de la CAN, estando dentro del término estipulado por la ley, manifiesto el legítimo interés de nuestra representada para oponerse al registro de la patente de la referencia, atendiendo a que la solicitud pretendida no cumple con los requisitos dispuestos en la ley como se analizará más adelante y de ser concedida afectaría directamente la comercialización de algunos productos de mi representada, que pueden contener, en particular una biguanida. Por lo tanto, solicito respetuosamente a ese Despacho se sirva tener en cuenta la presente oposición dentro del trámite administrativo que se surte en esta Superintendencia.

2. FUNDAMENTOS DE HECHOS

2.1.1 La solicitud objeto de la presente fue presentada el 30 de diciembre de 2005, reivindicando prioridad bajo la solicitud JP 2002-294045 del 2002-10-07 y fue publicada en Colombia, en la Gaceta de la Propiedad Industrial N° 570 del 30 de Noviembre de 2006, página 640, N° publicación 740, cuya publicación internacional corresponde a la WO2004/030700 del 15/04/2004.

2.2.1 La solicitud colombiana 05043503 objeto de la presente oposición, se refiere a una preparación sólida que tiene una fase, caracterizada porque un sensibilizador de insulina y un ingrediente activo (excepto sensibilizadores de insulina) se dispersan uniformemente, y una dureza de 100 hasta 400 N; donde el ingrediente activo es una biguanida; donde la biguanida es clorohidrato de metformina. Adicionalmente

145 112

se refiere a que el sensibilizador de insulina y un ingrediente activo (excepto sensibilizadores de insulina) que tienen una relación de tamaño medio de la misma hasta tamaño medio del sensibilizador de insulina de 0.5 hasta 15 se dispersan uniformemente.

2.3. Por su parte, el artículo 14 de la Decisión 486 de la CAN consagra lo siguiente:

"Los países miembros otorgarán patentes para las invenciones, sean de producto o procedimiento, en todos los campos de la tecnología, siempre que sean nuevas, tengan nivel inventivo y sean susceptibles de aplicación industrial". Así las cosas, las invenciones objeto de patente deben ser nuevas y tener nivel inventivo. Bien, pues antes de la fecha de prioridad de esta solicitud se encuentran los siguientes documentos que afectan la altura o nivel inventivo de la presente solicitud:

- D1: WO0135941, 1999-09-21.
- D2: EP1329217, 1999-09-28.

2.4. Ahora bien, el documento D1, particularmente en el resumen y páginas 14 y 15, se refiere a preparaciones sólidas que contienen un derivado de riazolidinediona, el cual es una droga para mejorar la resistencia de la insulina, y metformina hidroclicida, el cual es un constituyente activo. Según dicha anterioridad, la composición farmacéutica, comprende un riazolidinediona, como compuesto I y hidroclicuro de metformina como un portador farmacéuticamente aceptable, donde cada una está dispersada dentro de su propio portador farmacéuticamente aceptable en la composición farmacéutica. Ahora bien, según el documento D2, en la descripción se refiere igualmente a preparaciones sólidas y particularmente a partir del párrafo 0073, define que la dureza de la preparación sólida que contiene pioglitazona hidroclicida, la cual es una droga para mejorar la resistencia de la insulina y define que la preparación sólida está cerca de 15 a 200 N.

preferiblemente de 15 a 150 N, como rango preferido de dureza. Ahora bien, con base en estos documentos, en combinación D1 y D2, cualquier persona versada en la materia puede llegar de manera obvia a definir una preparación farmacéutica según la presente solicitud, que comprenda un sensibilizador de insulina y un ingrediente activo que incluya una dureza de 100 hasta 400 N. Por lo tanto, a los ojos de este documento anterior D1 en combinación con D2, la presente solicitud carece evidentemente de altura o nivel inventivo.

2.5. En consecuencia y de acuerdo a lo descrito anteriormente, se deriva que la solicitud colombiana 05043503 no puede pretender un monopolio por patente toda vez que lo que pretende no cumple con uno de los tres requisitos necesarios para su protección.

2.6. Que por consiguiente, respecto a la solicitud pretendida se tiene que:

2.6.1. CARENCIA DE ALTURA INVENTIVA. Según la Decisión 486 de la Comunidad Andina de Naciones, Artículo 18.- *"Se considerará que una invención tiene nivel inventivo, si para una persona del oficio normalmente versada en la materia técnica correspondiente, esa invención no hubiese resultado obvia ni se hubiese derivado de manera evidente del estado de la técnica."* A la fecha de prioridad, el 7 de octubre de 2002, a partir de los documentos D1 y D2 en combinación, una preparación farmacéutica según la presente solicitud, que comprenda un sensibilizador de insulina y un ingrediente activo que incluya una dureza de 100 hasta 400 N, según lo definido en las reivindicaciones de la presente solicitud.

2.7. Dado lo anterior, es posible deducir que la solicitud y lo reivindicado no es objeto de patentabilidad pues es contrario a lo que dicta la Decisión 486 de la Comunidad Andina de Naciones. Artículo 14.- *"Los Países Miembros otorgarán patentes para las invenciones, sean de producto o de procedimiento, en todos los campos de la tecnología, siempre que sean nuevas, tengan nivel inventivo y sean susceptibles de aplicación industrial."* La solicitud pretendida no cumple con uno de los tres requisitos de patentabilidad.

2.8. Por todo lo anterior, atentamente solicito a usted que se sirva declarar fundada la presente oposición y negar el registro Patente de invención denominada **"PREPARACIÓN SÓLIDA"**, solicitada por **TAKEDA PHARMACEUTICALS COMPANY LIMITED**, solicitud Colombiana que apareció publicada en la Gaceta de la Propiedad Industrial N° 570.

3. PRUEBAS

De conformidad con lo dispuesto por las normas vigentes, solicito a usted tener como prueba en este asunto los siguientes:

- D1: WO0135941, 1999.09.21.
- D2: EP1329217, 1999.09.28.

4. FUNDAMENTO DE DERECHO

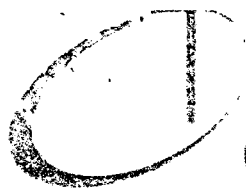
Fundamento esta observación en las normas legales siguientes:

- 4.1. Numeral 1 del artículo 586 del Código de Comercio.
- 4.2. Artículo 42 de la Decisión 486 de la Comisión del Acuerdo de Cartagena.
- 4.3. En las demás normas concordantes.

5. ANEXOS

Para los efectos correspondientes anexo al presente escrito los siguientes documentos:

- D1: WO0135941, 1999-09-21.
- D2: EP1329217, 1999-09-28.



Optimum

124
Derecho de la Competencia, Propiedad
Industrial y Comercio Exterior

6. NOTIFICACIONES

Para efectos de notificaciones que por disposición del artículo 50 del Decreto 01 de 1984 debe hacer su Despacho, informo que mi representada y la suscrita recibiremos notificaciones en la Secretaría de su Despacho o en mis oficinas situadas en la Carrera 13 N° 119-95, Of. 104 de esta ciudad de Bogotá.

Señor Superintendente,



LAURA CATALINA SILVA BARRERA

C.C. 52'455.803 de Bogotá

T.P.A. 147399 del C.S. de la J.