Industria y
SUPERINT

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO6
No. 15-295459- -00000-0000
Fecha: 2015-12-11 16:49:55 Dep: 2020 DIR NULVASCR
Tra: 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASLNACIONALI
Act: 411 PRESENTACION Folios: 94

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
No. 14-103846- -00013-0000
Fecha: 2015-12-11 16:49:54 Dep: 2020 DIR NUEVASCR
Tra: 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASLNACIONALI
Act: 851 DIVISIONAL Folios: 94

DELEGATURA DE PR

División de Nue

01

SOLICITUD
PATENTE DE INVENCIÓN

21. EXPEDIENTE No. _____

54. TÍTULO PREPARACIÓN DE LIBERACIÓN SOSTENIDA

51. CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL _____

71. SOLICITANTE TAKEDA PHARMACEUTICAL COMPANY LIMITED

DOMICILIO Osaka, Japón

74. APODERADO LUZ CLEMENCIA DE PAEZ
C.C. 35.456.344 de Usaquén

22. BOGOTÁ, D.C., _____

(FORMA P-10)

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
No. 14-103846- -00013-0000
Fecha: 2015-12-11 16:49:54 Dep: 2020 DIR NUEVASCR
Tra: 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act: 851 DIVISIONAL Folios: 94

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
No. 15-295459- -00000-0000
Fecha: 2015-12-11 16:49:55 Dep: 2020 DIR NUEVASCR
Tra: 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act: 411 PRESENTACION Folios: 94

DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES
CONVERSIÓN, DIVISIÓN Y FUSIÓN DE SOLICITUDES

1. Identificación del Tramite

☐ **Conversión** ☒ **División** ☐ **Fusión**

☒ Patente de Invención

☐ Patente de Modelo de Utilidad

☐ Registro de Diseño Industrial

☐ Esquema de Trazado de Circuitos Integrados

2. Datos del solicitante

Persona Natural ☐ Persona Jurídica ☒

TAKEDA PHARMACEUTICAL COMPANY LIMITED

Nombre o denominación / Nombre o razón social completa

Nombre representante legal

Tipo de empresa Micro ☐ Pequeña ☐ Mediana ☐ Otra ☐

Documento de identificación: ☐ C.C. ☐ C.E. ☐ NIT ☐ Otro Número_____

Nacionalidad/País de constitución	Dirección y domicilio del titular	Ciudad
Japón	1-1, Doshomachi 4-chome, Chuo-ku, Osaka-shi, Osaka, 5410045, Japón	Osaka
Dirección electrónica	**No. Fax**	**Número telefónico**
clientes@cavelier.com	2 11 86 50	3 47 36 11

☐ Autorizo expresamente a la Superintendencia de Industria y Comercio para que todas las comunicaciones sean enviadas a través de la dirección de correo electrónico

3. Datos del apoderado:

Apellidos y Nombre	Documento de identificación	Tarjeta profesional
De Páez Luz Clemencia	C.C. 35.456.344	T.P.A. 23.555

Dirección y domicilio		Ciudad
Carrera 4ª No. 72 –35		Bogotá
Dirección electrónica	**No. Fax**	**Número telefónico**
cavelier@cavelier.com	2 11 86 50	3 47 36 11

En caso de haber presentado poder general para asuntos que se adelanten ante la Delegatura de Propiedad Industrial, sírvase indicar el número de su radicación o protocolo de poder general

4. Datos del trámite

CONVERSION	DIVISION	FUSION
Expediente_____ De: _____ A: _____	Expediente : **14.103.846** De: _____ A: _____	Expediente_____ De: _____ A: _____

5. Comprobante de pago No. 15-133871 Fecha: 2015/12/11

6. Anexos

- [x] Comprobante de pago de la tasa de presentación solicitud por $478.000.
- [ ] Comprobante de pago por reivindicaciones adicionales después de la décima reivindicación por
- [x] Poder, si fuere el caso con el que se acredita la representación
- [x] Documento que contiene la conversión, división o fusión de la solicitud
- [ ] Copia de la solicitud y sus anexos en formato magnético

7. Firma	
Nombre y apellidos **LUZ CLEMENCIA DE PAEZ**	Firma Luz Clemencia de Paez
C.C. 35.456.344 DE Usaquén	Tarjeta Profesional 23.555

CBA\SDC\ID-AF285060\WPC14656

NOTA: Esta es una solicitud de división de la materia contenida originalmente en la solicitud de patente No. **14.103.846**. La solicitud de división de la materia se hace como consecuencia de la decisión proferida por ese Despacho por medio de la resolución No.82200 notificado por fijación en lista del 27 de octubre de 2015. Por lo tanto pido que esta solicitud de división de materia sea tratada con el beneficio de presentación de la solicitud original, esto es 14 de mayo de 2014 y la prioridad que allí se reivindica el 21 de octubre de 2011.

Nota: La copia básica original se encuentra en el expediente No. **14.103.846**

MEMORIA DESCRIPTIVA

PREPARACIÓN DE LIBERACIÓN SOSTENIDA

CAMPO TÉCNICO DE LA INVENCIÓN

[0001]

La presente invención se refiere a una preparación de liberación sostenida que contiene pioglitazona o una sal de esta.

[0002]

(Antecedentes de la invención)

El documento de patente 1 describe una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente efectiva de un fármaco, un solubilizante y un modulador de la liberación, donde se sincronizan la liberación del fármaco y el solubilizante. Sin embargo, el documento no describe una preparación de liberación sostenida tipo comprimido de matriz relacionada con pioglitazona.

[0003]

El documento de patente 2 describe una preparación que comprende un componente central que comprende al menos un ingrediente activo soluble en agua, un sistema de lípidos que comprende al menos un lípido, al menos un modificador de liberación insoluble en agua, al menos un factor formador de canal, en algunos casos, uno o más aditivos farmacéuticos y uno o más factores de recubrimiento. Sin embargo, el documento no describe una preparación de liberación sostenida tipo comprimido de matriz relacionada con pioglitazona.

[0004]

El documento de patente 3 describe una preparación de liberación sostenida tipo hidrogel que comprende (1) al menos un fármaco, (2) un aditivo para la penetración de agua en el núcleo de la preparación y (3) un polímero formador de hidrogel, donde dicha preparación es capaz de experimentar la gelificación sustancialmente completa durante su permanencia en el aparato digestivo superior que incluye estómago e intestino delgado y es capaz de liberar el fármaco en tracto digestivo inferior que incluye el colon. Sin embargo, el documento no describe una preparación de liberación sostenida tipo comprimido de matriz relacionada con pioglitazona.

La preparación del documento de patente 3 obtiene un efecto de liberación sostenido estable, ya que el fármaco se disuelve y absorbe bien también en el colon. Debido a que la pioglitazona muestra baja capacidad de absorción en el colon, no es adecuada para la aplicación directa.

5

[Lista de documentos]

[Documentos de patente]

[0005]

Documento de patente 1: JP-A-2008-540451

Documento de patente 2: WO2007/054976

Documento de patente 3: WO94/06414

SÍNTESIS DE LA INVENCIÓN

Problemas resueltos por la invención

[0006]

El clorhidrato de pioglitazona se ha usado ampliamente en la práctica clínica durante años como un fármaco antidiabético extremadamente superior en cuanto al efecto y seguridad del tratamiento y la alta evaluación obtenida. En forma específica, se proporciona en la práctica clínica como una preparación de liberación inmediata.

Se ha considerado la aplicación de clorhidrato de pioglitazona para retrasar el inicio de la enfermedad de Alzheimer. Los presentes inventores han estudiado una preparación de liberación sostenida, tomando en consideración la administración a largo plazo de clorhidrato de pioglitazona a los pacientes, que incluyen el uso profiláctico para la enfermedad de Alzheimer.

[0007]

Se espera que las preparaciones de liberación sostenida proporcionen los siguientes efectos.

(1) Se puede realizar la liberación sostenida de un medicamento; aun si la dosis es baja, se puede producir eficacia estable, debido a que el medicamento se libera de manera sostenida.

(2) La concentración de fármaco máxima (de aquí en adelante algunas veces indicada como Cmax) se puede controlar (por ejemplo, se puede suprimir menos que la preparación de liberación inmediata).

(3) Cuando se combina con el área debajo de la curva de concentración plasmática-tiempo (de aquí en adelante algunas veces indicada como AUC) equivalente a la de la preparación de liberación inmediata, se puede producir suficiente eficacia.

(4) Se espera proporcionar una preparación capaz de estimulación física permanente debido a la ingestión (no susceptible a la estimulación por ingestión).

La presente invención pretende proporcionar una preparación de liberación sostenida que contiene pioglitazona o una sal de esta, que proporciona los efectos mencionados anteriormente (1) - (4).

Medios para resolver los problemas

[0008]

Los presentes inventores han realizado estudios intensivos en un intento de resolver los problemas mencionados anteriormente, y hallaron que una preparación que contiene pioglitazona o una sal de esta, un polímero formador de gel, y un promotor formador de gel puede resolver el problema mencionado anteriormente, que produjo la realización de la presente invención. Además, ellos también han hallado que una preparación que contiene pioglitazona o una sal de esta, y que tiene la propiedad de disolución particular que se menciona más adelante, es particularmente preferible para los aspectos de la profilaxis y/o tratamiento de la enfermedad de Alzheimer.

[0009]

Por consiguiente, la presente invención es la siguiente.

[1] Una preparación de liberación sostenida que comprende pioglitazona o una sal de esta, que muestra una relación de disolución de pioglitazona de 25–58% promedio en el punto de tiempo de 2 horas, y 60–100% de promedio en el punto de tiempo de 4 horas, con preferencia 25–58% de promedio en el punto de tiempo de 2 horas, 60–100% de promedio en el punto de tiempo de 4 horas, y 80–110% de promedio en el punto de tiempo de 6 horas, en una prueba de disolución de acuerdo con el método de paletas USP de 50 rpm y usando el buffer de KCl/HCl pH 2,0 a 37°C como una solución de ensayo.

[2] La preparación de liberación sostenida del anteriormente mencionado punto [1], que comprende 0,1 – 8 mg de pioglitazona; o una sal de pioglitazona correspondiente a 0,1 – 8 mg como pioglitazona.

[3] La preparación de liberación sostenida del anteriormente mencionado punto [1], que comprende 0,1 mg, 0,3 mg, 0,5 mg, 0,8 mg, 2,8 mg o 5,2 mg de pioglitazona; o una sal de pioglitazona correspondiente a 0,1 mg, 0,3 mg, 0,5 mg, 0,8 mg, 2,8 mg o 5,2 mg como pioglitazona.

[4] La preparación de liberación sostenida de cualquiera de los anteriormente mencionados puntos [1] – [3], donde la pioglitazona o una sal de esta es clorhidrato de pioglitazona.

[5] La preparación de liberación sostenida de cualquiera de los anteriormente mencionados puntos [1] – [4], que además comprende a polímero formador de gel y a promotor formador de gel.

[6] La preparación de liberación sostenida del anteriormente mencionado punto [5], donde el polímero formador de gel es óxido de polietileno.

[7] La preparación de liberación sostenida del anteriormente mencionado punto [6], donde el óxido de polietileno está

1) contenido de modo que el producto del peso molecular promedio ponderado x 1/10000 y el contenido (%) de óxido de polietileno en la preparación es de (7×M+1500) a (14,5×M+5410), donde M muestra un valor calculado para un peso molecular promedio ponderado de óxido de polietileno x 1/10000 cuando se usa una clase de óxido de polietileno; o

2) contenido de modo que el producto del peso molecular promedio ponderado x 1/10000 y el contenido (%) de óxido de polietileno que tiene el peso molecular promedio más alto en la preparación es de (14×M–300) a (17×M+7700), donde M muestra un valor calculado por un peso molecular promedio ponderado de óxido de polietileno que tiene el peso molecular promedio más alto entre los óxidos de polietileno usados x 1/10000 cuando se usan dos o más clases de óxidos de polietileno que tienen diferentes pesos moleculares promedio.

[8] La preparación de liberación sostenida de cualquiera de los anteriormente mencionados puntos [5] – [7], donde el promotor formador de gel es una base hidrofílica soluble en agua o base hidrofílica insoluble en agua

[9] La preparación de liberación sostenida del anteriormente mencionado punto [8], donde la base hidrofílica soluble en agua es una clase o una combinación de dos o más clases seleccionadas de lactosa, glucosa, manitol y trehalosa, y la base hidrofílica insoluble en agua es una clase o una combinación de dos o más clases seleccionadas de almidón, almidón parcialmente pregelatinizado, crospovidona, celulosa cristalina, carmelosa sódica y carmelosa.

[10] La preparación de liberación sostenida de cualquiera de los anteriormente mencionados puntos [1] – [9], que es un comprimido.

[11] La preparación de liberación sostenida del anteriormente mencionado punto [10], que tiene un peso de comprimido de 60 – 600 mg.

[12] La preparación de liberación sostenida de cualquiera de los anteriormente mencionados puntos [1] – [11], donde la pioglitazona o una sal de esta tiene un tamaño de partícula promedio de 1 a 25 μm.

[13] Una preparación de liberación sostenida que comprende pioglitazona o una sal de esta, a polímero formador de gel y un promotor formador de gel.

[14] La preparación de liberación sostenida del anteriormente mencionado punto [13], donde el polímero formador de gel es óxido de polietileno.

[15] La preparación de liberación sostenida del anteriormente mencionado punto [14], donde el óxido de polietileno es

1) contenido de modo que el producto del peso molecular promedio ponderado x 1/10000 y el contenido (%) de óxido de polietileno en la preparación es de (7×M+1500) a (14,5×M+5410), donde M muestra un valor calculado por a peso molecular promedio ponderado de óxido de polietileno x 1/10000 cuando se usa una clase de óxido de polietileno; o

2) contenido de modo que el producto del peso molecular promedio ponderado x 1/10000 y el contenido (%) de óxido de polietileno que tiene el peso molecular promedio más alto en la preparación es de (14×M–300) a (17×M+7700), donde M muestra un valor calculado por un peso molecular promedio ponderado de óxido de polietileno que tiene el peso molecular promedio más alto entre los óxidos de polietileno usados x 1/10000 cuando se usan dos más clases de óxidos de polietileno que tienen diferentes pesos moleculares promedio.

[16] La preparación de liberación sostenida del anteriormente mencionado punto [14], donde el óxido de polietileno tiene un peso molecular promedio ponderado no menor de 1.000.000 y menor de 4.000.000, y está contenido en una relación de 10 – 90% en peso de la preparación.

[17] La preparación de liberación sostenida del anteriormente mencionado punto [14], donde el óxido de polietileno tiene un peso molecular promedio ponderado no menor de 1.000.000 y menor de 4.000.000, y está contenido en una relación de 50 – 80% en peso de la preparación.

[18] La preparación de liberación sostenida del anteriormente mencionado punto [14], donde el óxido de polietileno tiene un peso molecular promedio ponderado no menor de 4.000.000 y no mayor de 10.000.000, y está contenido en una relación de 5 – 70% en peso de la preparación.

[19] La preparación de liberación sostenida de cualquiera de los anteriormente mencionados puntos [13] – [18], donde el promotor formador de gel es una base hidrofílica soluble en agua o base hidrofílica insoluble en agua

[20] La preparación de liberación sostenida del anteriormente mencionado punto [19], donde la base hidrofílica soluble en agua es una clase o una combinación de dos o más clases seleccionada de lactosa, glucosa, manitol y trehalosa, y la base

hidrofílica insoluble en agua es una clase o a combinación de dos o más clases seleccionadas de almidón, almidón parcialmente pregelatinizado, crospovidona, celulosa cristalina, carmelosa sódica y carmelosa.

[21] La preparación de liberación sostenida de cualquiera de los anteriormente mencionados puntos [13] – [20], que es un comprimido.

[22] La preparación de liberación sostenida del anteriormente mencionado punto [21], que tiene un peso de comprimido de 60 – 600 mg.

[23] La preparación de liberación sostenida de cualquiera de los anteriormente mencionados puntos [13] – [22], que comprende 0,1 – 8 mg de pioglitazona; o una sal de pioglitazona correspondiente a 0,1 – 8 mg como pioglitazona.

[24] La preparación de liberación sostenida del anteriormente mencionado punto [23], que comprende 0,1 mg, 0,3 mg, 0,5 mg, 0,8 mg, 2,8 mg o 5,2 mg de pioglitazona; o una sal de pioglitazona correspondiente a 0,1 mg, 0,3 mg, 0,5 mg, 0,8 mg, 2,8 mg o 5,2 mg como pioglitazona.

[25] La preparación de liberación sostenida de cualquiera de los anteriormente mencionados puntos [1] – [24], donde la pioglitazona o una sal de esta es clorhidrato de pioglitazona.

[26] La preparación de liberación sostenida de cualquiera de los anteriormente mencionados puntos [13] – [25], donde la pioglitazona o una sal de esta tiene un tamaño de partícula promedio de 1 – 25 μm.

[27] Un método de producir una preparación de liberación sostenida, que comprende

una etapa de granulación de una mezcla que contiene pioglitazona o una sal de esta, a promotor formador de gel y un polímero formador de gel mientras que se pulveriza una solución o dispersión acuosa que contiene un promotor formador de gel, y moldeado por compresión la mezcla obtenida;

una etapa de granulación de una mezcla que contiene a promotor formador de gel y a polímero formador de gel mientras que se pulveriza una solución o dispersión acuosa que contiene un promotor formador de gel, mezcla de los gránulos obtenidos con pioglitazona o una sal de esta, y moldeado por compresión de la mezcla obtenida; o

una etapa de moldeado por compresión a mixture que contiene pioglitazona o una sal de esta, a promotor formador de gel y a polímero formador de gel.

[28] Un método de producir una preparación de liberación sostenida, que comprende

una etapa de granulación de una mezcla que contiene pioglitazona o una sal de esta, un promotor formador de gel y óxido de polietileno mientras que se pulveriza una solución o dispersión acuosa que contiene a promotor formador de gel, y moldeado por compresión los gránulos obtenidos;

una etapa de granulación de una mezcla que contiene a promotor formador de gel y óxido de polietileno mientras que se pulveriza una solución o dispersión acuosa que contiene a promotor formador de gel, mezcla de los gránulos obtenidos con pioglitazona o una sal de esta, y moldeado por compresión la mezcla obtenida; o

una etapa de moldeado por compresión a mixture que contiene pioglitazona o una sal de esta, a promotor formador de gel y óxido de polietileno.

[29] La preparación de liberación sostenida de cualquiera de los anteriormente mencionados puntos [1] – [26], que se usa para la profilaxis y/o tratamiento (que incluye retardo del inicio y supresión de la progresión) de la enfermedad de Alzheimer.

[30] Un método de profilaxis y/o tratamiento (que incluye retardo de inicio y supresión de progresión) de enfermedad de Alzheimer, que comprende administrar la preparación de liberación sostenida de cualquiera de los anteriormente mencionados puntos [1] – [26] a un sujeto que necesita de su administración.

Efecto de invención

[0010]

La preparación de liberación sostenida que contiene pioglitazona o una sal de esta de la presente invención proporciona los siguientes efectos. (1) Se puede realizar una liberación sostenida de un medicamento; aun cuando la dosis es baja, se puede esperar eficacia estable, debido a que el medicamento se libera de una manera sostenida. (2) La concentración de fármaco máxima (Cmax) se puede controlar (por ejemplo, se puede suprimir menos que la preparación de liberación inmediata). (3) Se puede obtener el área debajo de la curva de concentración plasmática-tiempo (AUC) equivalente a la de la preparación de liberación inmediata. (4) Se espera proporcionar una preparación capaz de mantener una estimulación física debido a la ingestión (no susceptible a la estimulación por ingestión).

BREVE DESCRIPCIÓN DE LOS DIBUJOS

[0011]

La Fig. 1 muestra los resultados en el Ejemplo Experimental 1.

La Fig. 2 muestra los resultados en el Ejemplo Experimental 2.

La Fig. 3 muestra los resultados en el Ejemplo Experimental 3.

La Fig. 4 muestra los resultados en el Ejemplo Experimental 4.

La Fig 5 muestra los resultados en el Ejemplo Experimental 5.

La Fig. 6 muestra los resultados en el Ejemplo Experimental 10.

La Fig. 7 muestra los resultados en los Ejemplos Experimentales 11 y 12.

La Fig. 8 muestra los resultados en los Ejemplos Experimentales 11 y 12.

Descripción de las formas de realización

[0012]

La presente invención se explica en detalle a continuación.

En la "pioglitazona o una sal de esta" usada en la preparación de liberación sostenida de la presente invención, los ejemplos de la sal de pioglitazona incluyen sales farmacológicamente aceptables tales como sales con ácidos inorgánicos, sales con ácidos orgánicos, sales con aminoácidos ácidos y similares.

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

Los ejemplos preferidos de las sales con ácidos orgánicos incluyen sales con ácido fórmico, ácido acético, ácido trifluoroacético, ácido fumárico, ácido oxálico, ácido tartárico, ácido maleico, ácido cítrico, ácido succínico, ácido málico, ácido metansulfónico, ácido bencensulfónico, ácido p–toluensulfónico y similares.

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

Además, la pioglitazona puede ser un anhídrido o un hidrato, que también se puede marcar con un isótopo (por ejemplo, ^{3}H, ^{14}C, ^{35}S, ^{125}I) y similares.

La pioglitazona o una sal de esta es con particular preferencia clorhidrato de pioglitazona.

La pioglitazona o una sal de esta se pueden diluir con un diluyente generalmente usado en la atención médica, campo alimentario y similares.

[0013]

En general, debido a que un polvo es un ensamblaje de partículas que tienen varios tamaños, el tamaño de una partícula es mostrado por un tamaño de partícula promedio. Como tamaño de partícula promedio, se usan mediana del tamaño, modo de diámetro, diámetro medio aritmético y similares. El tamaño medio también se indica como d50, y significa un tamaño de partícula que divide gránulos gruesos y gránulos finos de 50% cada uno en la distribución de peso o

distribución del número. El tamaño de partícula promedio usado en la presente memoria descriptiva se muestra principalmente en el tamaño medio.

El método de medición de un polvo incluye método de difracción láser, método de dispersión luminosa dinámica, método de sedimentación centrífuga, método FFF, método de zona sensora eléctrica y similares. El aparato que mide la distribución de tamaño de la partícula por el método de difracción incluye Mastersizer 2000 (fabricado por Malvern Instruments Ltd.), HELOS&RODOS (fabricado por SYMPATEC), SALD2200 (fabricado por Shimadzu Corporation), LA–920 (fabricado por Horiba, Ltd.) y similares. El tamaño de partícula promedio en la presente memoria descriptiva es un valor medido por Mastersizer 2000 basado en el método de difracción láser.

En la preparación de liberación sostenida de la presente invención, el tamaño de partícula promedio de pioglitazona o una sal de esta usado como una sustancia farmacológica es generalmente 1 – 25 μm, con preferencia 2 – 21 μm, con más preferencia 2 – 10 μm. Usando tal tamaño de partícula promedio, se puede obtener una preparación de capacidad de absorción superior.

El tamaño de partícula promedio preferible mencionado anteriormente se aplica a la pioglitazona o una sal de esta que se usa como una sustancia farmacológica (que incluye los productos pulverizados obtenidos por pulverización en el proceso de producir una preparación de liberación sostenida y similares) para producir la preparación de liberación sostenida de la presente invención. Es decir, el tamaño de partícula promedio de pioglitazona o una sal de esta puede variar más allá del rango mencionado anteriormente debido a la coagulación y similares de pioglitazona o una sal de esta en el proceso de producir la preparación de liberación sostenida de la presente invención o un proceso para preservar la preparación de liberación sostenida después de la producción. La pulverización se realiza por medio de un equipo de preparación tal como mortero, molino de chorro, molino martillo, molino tamiz y similares.

Si bien el contenido de pioglitazona o una sal de esta en la preparación de liberación sostenida de la presente invención varía de acuerdo con la forma de dosis de la preparación de liberación sostenida, enfermedad blanco, gravedad de la enfermedad, y similares, está en una cantidad generalmente correspondiente a 0,1 – 45 mg, con preferencia 0,1 – 30 mg, con más preferencia 0,1 – 15 mg, aún con más preferencia 0,1 – 10 mg, con más preferencia 0,1 – 8 mg, como pioglitazona. Tal contenido es adecuado para la profilaxis y/o tratamiento de, por

ejemplo, enfermedad de Alzheimer. La preparación solo se debe administra 1 – 3 veces (con preferencia, una vez) por día.

Más específicamente, la preparación de liberación sostenida de la presente invención es una preparación que comprende 0,1 mg, 0,3 mg, 0,5 mg, 0,8 mg, 2,8 mg o 5,2 mg de pioglitazona; o una sal de pioglitazona correspondiente a 0,1 mg, 0,3 mg, 0,5 mg, 0,8 mg, 2,8 mg o 5,2 mg como pioglitazona. La preparación con preferencia se administra una vez por día.

El contenido de pioglitazona o una sal de esta en la preparación de liberación sostenida de la presente invención es generalmente 0,05 – 20% en peso, con preferencia 0,06 – 15% en peso, con más preferencia 0,08 – 10% en peso, como pioglitazona.

[0014]

La preparación de liberación sostenida de la presente invención puede proporcionar una preparación que comprende pioglitazona o una sal de esta, que muestra una relación de disolución de pioglitazona de 25–58% de promedio en el punto de tiempo de 2 horas, y 60–100% de promedio en el punto de tiempo de 4 horas, con preferencia 25–58% de promedio en el punto de tiempo de 2 horas, 60–100% de promedio en el punto de tiempo de 4 horas, y 80–110% de promedio en el punto de tiempo de 6 horas, en una prueba de disolución de acuerdo con el método de paletas USP 50 rpm (Farmacopea US) y usando buffer de KCl/HCl pH 2,0 a 37°C como una solución de ensayo.

Con tal propiedad de disolución particular, se puede proporcionar una preparación que tiene los efectos mencionados anteriormente (1) – (4) y útiles para la profilaxis y/o tratamiento de enfermedad de Alzheimer.

[0015]

La presente invención también se refiere a una preparación de liberación sostenida que contiene pioglitazona o una sal de esta, a polímero formador de gel, y a promotor formador de gel.

Los ejemplos del polímero formador de gel usados en la presente invención incluyen óxido de polietileno, hipromelosa, hidroxipropilcelulosa, metilcelulosa, carboximetilcelulosa sódica, hidroxipropilcelulosa de baja sustitución, croscarmelosa sódica, y similares, se da preferencia a óxido de polietileno.

[0016]

El óxido de polietileno usado en la presente invención tiene un peso molecular promedio ponderado de generalmente 100.000 – 10.000.000, con preferencia 300.000 – 8.000.000.

En la presente invención, el óxido de polietileno puede ser un producto disponible en el comercio. Los ejemplos de estos incluyen Poliox WSR–308 (peso molecular promedio: 8.000.000, viscosidad: 10000–15000 cps (1% solución acuosa 25°C)), Poliox WSR–303 (peso molecular promedio: 7.000.000, viscosidad: 7500–10000 cps (1% solución acuosa 25°C)), Poliox WSR Coagulante (peso molecular promedio 5.000.000, viscosidad: 5500–7500 cps (1% solución acuosa 25°C)), Poliox WSR–301 (peso molecular promedio: 4.000.000, viscosidad: 1650–5500 cps (1% solución acuosa 25°C)), Poliox WSR N–60K (peso molecular promedio: 2.000.000, viscosidad: 2000–4000 cps (2% solución acuosa 25°C)), Poliox WSR N–12K (peso molecular promedio: 1.000.000, viscosidad: 400–800 cps (2% solución acuosa 25°C)), Poliox WSR–1105 (peso molecular promedio: 900.000. viscosidad: 8800 – 17600 cps (5% solución acuosa 25°C)), Poliox WSR 205 (peso molecular promedio: 600.000. viscosidad: 4500 – 8800 cps (5 % solución acuosa 25 °C)), Poliox WSR N–750 (peso molecular promedio: 300.000. viscosidad: 600 – 1200 cps (5 % solución acuosa 25°C)), Poliox WSR N–80 (peso molecular promedio: 200.000. viscosidad: 65 – 115 cps (5 % solución acuosa 25°C)), Poliox WSR N–10 (peso molecular promedio: 100.000. viscosidad: 30 – 50 cps (5 % solución acuosa 25°C)), UCARFLOC Polimer 310 (peso molecular promedio: 10.000.000, viscosidad: not menor de 15000 cps (1% solución acuosa 25°C)), UCARFLOC Polimer 309 (peso molecular promedio: 8.000.000, viscosidad: 10000–15000 cps (1% solución acuosa 25°C)), UCARFLOC Polimer 304 (peso molecular promedio: 7.000.000, viscosidad: 7500–10000 cps (1% solución acuosa 25°C)), UCARFLOC Polimer 302 (peso molecular promedio: 5.000.000, viscosidad: 5500–7500 cps (1% solución acuosa 25°C)), UCARFLOC Polimer 300 (peso molecular promedio: 4.000.000, viscosidad: 1650–5500 cps (1% solución acuosa 25°C)) y similares.

En la presente invención, cuando se usa una clase de óxido de polietileno y se obtiene una preparación de liberación sostenida que muestra una relación de disolución de pioglitazona de "25–58% de promedio en el punto de tiempo de 2 horas, 60–100% de promedio en el punto de tiempo de 4 horas, y 80–110% de promedio en el punto de tiempo de 6 horas" (de aquí en adelante algunas veces abrevada como "Formulación rápida"), se usa óxido de polietileno en la preparación de liberación sostenida de la presente invención en tal cantidad que establece 1) el límite superior del producto del peso molecular promedio ponderado x 1/10000 y el contenido (%) de óxido de polietileno en la preparación

con preferencia (14,5×M+5410), con más preferencia (14,5×M+4970), aún con más preferencia (14,5×M+4530), con más preferencia adicional (14,5×M+4090), y 2) el límite inferior de este con preferencia (7×M+1500), con más preferencia (7×M+1545), aún con más preferencia (7×M+1590), y con más preferencia adicional (7×M+1600), donde M muestra un valor calculado por "el peso molecular promedio ponderado de óxido de polietileno" x "1/10000".

Por ejemplo, cuando el peso molecular promedio ponderado de óxido de polietileno es 1.000.000 (M=100), el límite superior del producto del peso molecular promedio ponderado x 1/10000 y el contenido (%) de óxido de polietileno en la preparación es con preferencia adicional 14,5 x 100 + 4090 = 5540, y el límite inferior de este es con más preferencia adicional 7 x 100 + 1600 = 2300. En la preparación de liberación sostenida (Ejemplo 1) donde el peso molecular promedio ponderado de óxido de polietileno es 1.000.000 y el contenido de óxido de polietileno en la preparación es 30%, el producto del peso molecular promedio ponderado x 1/10000 y el contenido (%) de óxido de polietileno en la preparación es 1000000 x 1/10000 x 30 (%) =3000, y se halla en el rango de 2300–5540.

En la presente invención, cuando se usan dos más clases de óxidos de polietileno que tienen diferentes pesos moleculares promedio en combinación, y se obtiene una preparación de liberación sostenida que muestra una relación de disolución de pioglitazona de "25–58% de promedio en el punto de tiempo de 2 horas, 60–100% de promedio en el punto de tiempo de 4 horas, y 80–110% de promedio en el punto de tiempo de 6 horas", el óxido de polietileno que tiene el peso molecular promedio más alto entre los óxidos de polietileno usados en la preparación de liberación sostenida de la presente invención se usa en una cantidad tal que establece 1) el límite superior del producto del peso molecular promedio ponderado x 1/10000 y el contenido (%) de óxido de polietileno que tiene el peso molecular promedio más alto entre los óxidos de polietileno usados en la preparación en con preferencia (17×M+7700), con más preferencia (17×M+6400), aún con más preferencia (17×M+5100), y con más preferencia adicional (17×M+3500), y 2) el límite inferior de este en con preferencia (14×M–300), con más preferencia (14×M–100), aún con más preferencia (14×M+90), y con más preferencia adicional (14×M+270), donde M muestra un valor calculado por "el peso molecular promedio ponderado de óxido de polietileno que tiene el peso molecular promedio más alto entre los óxidos de polietileno usados" x "1/10000".

El contenido de óxido de polietileno en la preparación de liberación sostenida de la presente invención es generalmente 10–90% en peso, con preferencia 20–80% en peso, con más preferencia 30–80% en peso, de la preparación.

[0017]

La hipromelosa usada en la presente invención tiene un peso molecular promedio ponderado de generalmente 20.000 – 500.000. con preferencia 20.000 – 250.000.

En la presente invención, hipromelosa puede ser un producto disponible en el comercio y, por ejemplo, se pueden mencionar METHOCEL K100 (peso molecular promedio: 26.000. 2% viscosidad: 100 mPa · seg), METHOCEL K4M (peso molecular promedio: 86.000. 2% viscosidad: 4000 mPa · seg), METHOCEL K15M (peso molecular promedio: 120.000. 2% viscosidad: 15000 mPa · seg), METHOCEL K100M (peso molecular promedio: 246.000. 2% viscosidad: 100000 mPa · seg) y similares.

Cuando se obtiene una preparación de liberación sostenida que muestra una relación de disolución de pioglitazona de "25–58% de promedio en el punto de tiempo de 2 horas, 60–100% de promedio en el punto de tiempo de 4 horas, y 80–110% de promedio en el punto de tiempo de 6 horas", el contenido de hipromelosa en la preparación de liberación sostenida de la presente invención es 10 – 60% en peso (con más preferencia 30 – 50% en peso, aún con más preferencia 30 – 40% en peso) cuando el peso molecular promedio es 26.000; 10 – 50% en peso (con más preferencia 20 – 40% en peso, aún con más preferencia 20 – 30% en peso) cuando el peso molecular promedio es 86.000; 10 – 50% en peso (con más preferencia 20 – 40% en peso, aún con más preferencia 20 – 30% en peso) cuando el peso molecular promedio es 120.000; y 10 – 50% en peso (con más preferencia 10 – 30% en peso, aún con más preferencia 10 – 20% en peso) cuando el peso molecular promedio es 246.000.

Cuando se obtiene una preparación de liberación sostenida donde la relación de disolución de pioglitazona muestra el patrón de disolución de la preparación de Ejemplo 4 que se muestra en el Ejemplo Experimental 2 que se describe posteriormente (de aquí en adelante algunas veces abreviado como formulación media), el óxido de polietileno con preferencia tiene un peso molecular promedio no menor de 1.000.000 y menor de 4.000.000, y con preferencia está contenido en una proporción de 50 – 80% en peso en la preparación.

Cuando se obtiene una preparación de liberación sostenida donde la relación de disolución de pioglitazona muestra el patrón de disolución de la preparación de Ejemplo 5 mostrado en el Ejemplo Experimental 2 que se describe posteriormente (de aquí en adelante algunas veces abreviado como formulación lenta), el óxido de polietileno con preferencia tiene un peso molecular promedio no menor de 4.000.000 y no mayor de 10.000.000, y con preferencia está contenido en a proporción de 5 – 70% en peso en la preparación.

[0018]

En la presente memoria descriptiva, el promotor formador de gel significa un excipiente que promueve la penetración de agua en la preparación antes de la gelificación de un polímero formador de gel, y no está particularmente limitado siempre que muestre tal acción. En la preparación de liberación sostenida de la presente invención, una parte del promotor formador de gel también tiene una función de modificador de superficie.

En la presente memoria descriptiva, el modificador de superficie no está particularmente limitado siempre que acelere la gelificación de un polímero formador de gel por modificación de al superficie del polímero formador de gel.

Los ejemplos del el promotor formador de gel usados en la presente invención incluyen una base hidrofílica soluble en agua y base hidrofílica insoluble en agua

Los ejemplos de la base hidrofílica soluble en agua que se usa en la presente invención incluyen azúcar y alcoholes de azúcar tales como lactosa, glucosa, manitol, trehalosa, D–sorbitol, xilitol, sacarosa, maltosa, lactulosa, D–fructosa, dextrano, glucosa y similares, por polímeros hidrosolubles tales como polietilenglicol (por ejemplo, macrogol 400, macrogol 1500, macrogol 4000, macrogol 6000, macrogol 20000 (todos fabricados por NOF Corporation)), polivinilpirrolidona (por ejemplo, PVP (marca registrada) K30 (fabricado por BASF)) y similares, tensioactivos tales como aceite de ricino hidrogenado polioxietilenado (por ejemplo, Cremophor (marca registrada) RH40 (fabricado por BASF), HCO–40, HCO–60 (fabricado por Nikko Chemicals)), polioxietilenpolioxipropileneglicol (por ejemplo, Pluronic (marca registrada) F68 (fabricado por Asahi Denka Kogyo Co., Ltd.) etc.), polioxietilen sorbitan éster de ácido grado superior (por ejemplo, Tween 80 (fabricado por KANTO KAGAKU) etc.) y similares, sales tales como cloruro de sodio, cloruro de magnesio y similares, ácidos orgánicos tales como ácido cítrico, ácido tartárico y similares, aminoácidos tales como glicina, β–alanina, clorhidrato de lisina y similares,

aminoazúcares tales como meglumina y similares, y similares, y se pueden usan o más clases en combinación.

Los ejemplos de la base hidrofílica insoluble en agua usada en la presente invención incluyen almidón, harina de cereal que contiene almidón (por ejemplo, almidón de maíz, almidón de papa, almidón de trigo, almidón de arroz), almidón parcialmente pregelatinizado, hidroxipropilalmidón, crospovidona, celulosa cristalina (CEOLUS KG801, KG802, PH101, PH102, PH301, PH302, PH–F20, RC–A591NF, KG1000, PH101D, PH301D, PH301Z, UF702, UF711 (marcas, fabricado por Asahi Kasei Chemicals Corporation), los llamados celulosa microcristalina), ácido silícico anhidro en partículas finas (ácido silícico anhidro liviano sin tratamiento hidrofóbico o partículas finas de sílice amorfa con tamaño de partícula no mayor de 0,1 micrón), carboximetilcelulosa, carboximetilcelulosa cálcica (carmelosa sódica), carboximetil almidón sódico, carmelosa sódica, croscarmelosa sódica, carmelosa, carmelosa sódica, hidroxipropilcelulosa de baja sustitución [con preferencia, hidroxipropilcelulosa de baja sustitución tales como LH–11, LH–21, LH–31, LH–22, LH–32, LH–20, LH–30, LH–33, LH–B1, NBD–020, NBD–021, NBD–022 (nombres comerciales, fabricado por Shin–Etsu Chemical Co., Ltd.) y similares, que tienen un contenido de grupo hidroxipropoxi de 5 – 16% en peso] y similares, y se pueden usar una o más clases en combinación.

El contenido de el promotor formador de gel en la preparación de liberación sostenida de la presente invención es generalmente 2,5 – 80% en peso, con preferencia 5 – 80% en peso, con más preferencia 15 – 80% en peso.

[0019]

En la preparación de liberación sostenida de la presente invención, Cmax después de la administración oral de la preparación de liberación sostenida que contiene 1 mg de pioglitazona a un perro beagle en condiciones de ayunas (tratamiento con pentagastrina) con preferencia está dentro del rango de generalmente 5 – 90%, con más preferencia 10 – 80%, aún con más preferencia 20 – 70%, en comparación con los comprimidos de liberación inmediata. En las mismas condiciones, AUC está con preferencia dentro del rango de 30 – 150%, con más preferencia 40 – 120%, aún con más preferencia 50 – 110%, en comparación con comprimidos de liberación inmediata.

En la preparación de liberación sostenida de la presente invención, además, Cmax después de la administración oral de la preparación de liberación sostenida que contiene 1 mg de pioglitazona a un perro beagle en condiciones de ingestión de alimento (después de ayuno no menor de 18 horas desde el día antes de la

administración, se da un alimento sólido (aproximadamente 50 g) impregnado con agua (aproximadamente 80 ml), a aproximadamente 1 horas después de la alimentación, se administra el comprimido por cebadura, y se da agua (60 ml)) con preferencia está dentro del rango de generalmente 10 – 120%, con más preferencia 30 – 120%, aún con más preferencia 50 – 120%, en comparación con comprimidos de liberación inmediata. En las mismas condiciones, AUC está con preferencia dentro del rango de 50 – 150%, con más preferencia 60 – 140%, aún con más preferencia 70 – 130%, en comparación con comprimidos de liberación inmediata.

Los valores numéricos mencionados anteriormente se calculan sobre la base la evaluación de los resultados de la preparación de del Ejemplo comparativo 1 mencionado más adelante como un comprimido de liberación inmediata y la preparación de liberación sostenida de la presente invención de acuerdo con el método de ensayo descripto en los Ejemplos Experimentales 3 y 4.

El valor promedio de la concentración máxima de fármaco concentración (Cmax) cuando la preparación de liberación sostenida de la presente invención (que contiene 1 mg de pioglitazona) se administra por vía oral a un perro en ayunas, que se trató con pentagastrina, es 10 – 130 (ng/mL), y el valor promedio del área bajo la curva de concentración plasmática–tiempo (AUC) con preferencia es 70 – 470 (ng min/mL).

[0020]

La preparación de liberación sostenida de la presente invención contiene opcionalmente aditivos usados convencionalmente en el campo técnico de las preparaciones. Los ejemplos del aditivo incluyen excipiente, desintegrante, aglutinante, lubricante, colorante, agente de ajuste de pH, tensioactivo, estabilizante, corrector, edulcorante, saborizante, fluidificante, agente antiestático, agente protector de la luz, antioxidante, agente reductor, agente quelante y similares. Estos aditivos se usan en una cantidad usada convencionalmente en el campo técnico de las preparaciones. Además dos o más clases de estos aditivos se pueden mezclar en una relación apropiada y usar.

Los ejemplos del excipiente incluyen celulosa cristalina, fosfato de calcio anhidro, fosfato de calcio dibásico anhidro, fosfato hidrógeno de calcio, carbonato de calcio precipitado, silicato de calcio, celulosa en polvo, gelatina, ácido silícico anhidro liviano (por ejemplo, ácido silícico anhidro liviano sin tratamiento hidrófobo o partículas finas de sílice amorfa con un tamaño de partículas mayor de 0,1 micrones), silicato de aluminio sintético, metasilicato de alumino magnesio, óxido

de magnesio, fosfato de calcio, carbonato de calcio y sulfato de calcio. De estos, se prefiere celulosa cristalina.

Los ejemplos de la celulosa cristalina incluyen CEOLUS KG801, KG802, PH101, PH102, PH301, PH302, PH–F20, RC–A591NF (nombres comerciales, fabricado por Asahi Kasei Chemicals Corporation), que incluye la llamada celulosa microcristalina.

[0021]

Los ejemplos de desintegrante incluyen carboximetilcelulosa, carboximetilcelulosa cálcica (carmelosa sódica), carboximetil sódico, almidón de carmelosa sódica, croscarmelosa sódica, hidroxipropilcelulosa de baja sustitución [con preferencia, hidroxipropilcelulosa de baja sustitución que tiene un contenido de grupo hidroxipropoxi de 5 – 16% en peso tales como LH–11, LH–21, LH–31, LH–22, LH–32, LH–20, LH–30, LH–33, LH–B1, NBD–020, NBD–021, NBD–022 (nombres comerciales, fabricado por Shin–Etsu Chemical Co., Ltd.) y similares].

Los ejemplos de aglutinante incluyen hidroxipropilcelulosa [con preferencia, HPC–SSL, SL, L (nombres comerciales, NIPPON SODA CO., LTD.)], hidroxipropilmetilcelulosa, povidona (polivinilpirrolidona), polvo de goma arábiga, gelatina, pululano, metilcelulosa, celulosa cristalina, hidroxipropilcelulosa de baja sustitución [con preferencia, hidroxipropilcelulosa de baja sustitución que tiene un contenido de grupo hidroxipropoxi de 5 – 16% en peso tales como LH–11, LH–21, LH–31, LH–22, LH–32, LH–20, LH–30, LH–33, LH–B1, NBD–020, NBD–021, NBD–022 (nombres comerciales, fabricado por Shin–Etsu Chemical Co., Ltd.) y similares], dextrano, y alcohol polivinílico.

Los ejemplos de lubricante incluyen ácido esteárico, estearato de magnesio, estearato de calcio, talco, ésteres de sacarosa de ácidos grasos, estearil fumarato de sodio, ceras, DL–leucina, lauril sulfato de sodio, lauril sulfato de magnesio, macrogol y ácido silícico anhidro liviano (ácido silícico anhidro liviano sin tratamiento hidrófobo o partículas finas de sílice amorfa con un tamaño de partículas mayor de 0,1 micrones). De estos, se prefiere el estearil fumarato de sodio.

[0022]

Los ejemplos de colorante incluyen colorantes alimenticios tales como Colorante alimenticio Amarillo No. 5 (Sunset Yellow, igual que el Colorante alimenticio US amarillo No. 6), Colorante alimenticio Rojo No. 2, Colorante alimenticio Azul No. 2 y similares, colorantes laca alimenticios, óxido férrico amarillo (pigmento de óxido férrico amarillo), óxido férrico rojo (pigmento de óxido

férrico rojo), óxido férrico negro (pigmento de óxido férrico negro), riboflavina, éster de ácido orgánico riboflavina (por ejemplo, éster de ácido butírico de riboflavina), fosfato de riboflavina o su sal de metal alcalino o metal alcalinotérreo, fenolftaleína, óxido de titanio, licopeno y beta–caroteno.

Los ejemplos del agente de ajuste de pH incluyen sal citrato, fosfato, carbonato, tartrato, fumarato, acetato y aminoácido.

Los ejemplos de tensioactivo incluyen lauril sulfato de sodio, polisorbato 80, polioxietilen(160)polioxipropilen(30)glicol, polioxietilen(196)polioxipropilen(67)glicol y aceite de ricino hidrogenado polioxietilenado 60.

Los ejemplos de estabilizante incluyen ascorbato de sodio, tocoferol, edetato tetrasódico, amida de ácido nicotínico, ciclodextrinas; sal de metal alcalino (por ejemplo, carbonato de calcio, hidróxido de calcio, carbonato de magnesio, hidróxido de magnesio, silicato de magnesio, aluminato de magnesio) y butilhidroxianisol.

Los ejemplos de corrector incluyen ácido ascórbico, ácido cítrico (anhidro), ácido tartárico y ácido málico.

Los ejemplos de edulcorante incluyen aspártamo, acesulfama potásica, taumatina, sacarina sódica y glicirrhizinato dipotásico.

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

Los ejemplos de fluidificante incluyen ácido silícico anhidro liviano (ácido silícico anhidro liviano sin tratamiento hidrófobo o partículas finas de sílice amorfa con a tamaño de partículas mayor de 0,1 micrón) y dióxido de silicio hidratado. En la presente, el ácido silícico anhidro liviano solo necesita contener dióxido de silicio hidratado (SiO_2 nH_2O) (n es un número entero) como un principal componente, y los ejemplos concretos de estos incluyen Silysia 320 (nombre comercial, Fuji Silysia Chemical Ltd.), AEROSIL 200 (nombre comercial, NIPPON AEROSIL) y similares.

Los ejemplos de agente antiestático incluyen talco y ácido silícico anhidro liviano (ácido silícico anhidro liviano sin tratamiento hidrófobo o partículas finas de sílice amorfa con un tamaño de partículas mayor de 0,1 micrones).

Los ejemplos de agente protector de luz incluyen óxido de titanio.

Los ejemplos de antioxidante incluyen butilhidroxitolueno (BHT), butilhidroxianisol (BHA), tocoferol, éster de tocoferol (por ejemplo, acetato de tocoferol), ácido ascórbico o su sal de metal alcalino o metal alcalinotérreo, licopeno y beta–caroteno.

Los ejemplos de agente reductor incluyen cistina y cisteína.

Los ejemplos de agente quelante incluyen EDTA o su sal de metal alcalino o metal alcalinotérreo.

[0023]

La forma de la preparación de liberación sostenida de la presente invención no está particularmente limitada, y puede ser cualquier tal como redondo, cápsula, anillo, oblongo y similares.

[0024]

La preparación de liberación sostenida de la presente invención se puede producir por un método convencionalmente usado en el campo técnico de las preparaciones y usando varios aditivos mencionados anteriormente.

Por ejemplo, la preparación de liberación sostenida de la presente invención se puede producir por mezcla de la pioglitazona o una sal de esta (por ejemplo, clorhidrato de pioglitazona), a promotor formador de gel (por ejemplo, D–manitol, lactosa), a polímero formador de gel (por ejemplo, óxido de polietileno), y un excipiente añadido opcionalmente, granulación de la mezcla mientras que se pulveriza una solución o dispersión acuosa de a promotor formador de gel (por ejemplo, D–manitol, lactosa), secado de los gránulos, tamizado cuando sea necesario, mezclado con un lubricante opcionalmente añadido (por ejemplo, estearil fumarato de sodio) con el mismo y moldeado por compresión de los gránulos o mezcla obtenida.

En el método mencionado anteriormente, la pioglitazona o una sal de esta, y el excipiente opcionalmente añadido se puede añadir después de la granulación y el secado mencionados anteriormente.

Por ejemplo, la preparación de liberación sostenida de la presente invención se puede producir por la mezcla de pioglitazona o una sal de esta (por ejemplo, clorhidrato de pioglitazona), a promotor formador de gel (por ejemplo, D–manitol, lactosa), a polímero formador de gel (por ejemplo, óxido de polietileno), y un excipiente opcionalmente añadido, mezclado con un lubricante opcionalmente añadido (por ejemplo, estearil fumarato de sodio) con el mismo y moldeado por compresión de los gránulos o mezcla obtenida.

La mezcla se puede realizar usando una máquina de mezclado tal como un mezclador tipo V, un mezclador de tambor y similares. La granulación se puede realizar usando, por ejemplo, un granulador mezclador de alta velocidad, un granulador y secador de lecho fluido y similares. El moldeado por compresión se puede realizar por punzonado usando, por ejemplo, una máquina de fabricar

comprimidos de punzón simple, una máquina de fabricar comprimidos giratoria y similares.

La preparación de liberación sostenida de la presente invención incluso en la forma de un núcleo del comprimido puede proporcionar liberación suficientemente sostenida. Cuando sea necesario, se puede aplicar recubrimiento por un método convencionalmente usado en el campo técnico de las preparaciones. Además, se pueden aplicar marcas o letras para la identificación, o adicionalmente, una línea separadora para dividir el comprimido.

Los ejemplos de la base de recubrimiento incluyen base de recubrimiento de azúcar, base de recubrimiento de película hidrosoluble, base de recubrimiento de película entérica, base de recubrimiento de película de liberación sostenida y similares.

Como base de recubrimiento de azúcar, se usa sacarosa, y además, se pueden usar una o más clases seleccionadas de talco, carbonato de calcio precipitado, gelatina, goma arábiga, pululano, cera de carnauba y similares en combinación.

Los ejemplos de base de recubrimiento de película hidrosoluble incluyen polímeros de celulosa tales como hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, hidroxietilcelulosa, metilhidroxietilcelulosa y similares; polímeros sintéticos tales como alcohol polivinílico, polivinil acetal dietil aminoacetato, copolímero de aminoalquilmetacrilato E [Eudragit E (nombre comercial)], polivinilpirrolidona y similares; polisacáridos tales como pululano y similares; y similares.

Los ejemplos de base de recubrimiento de película entérica incluyen polímeros de celulosa tales como ftalato de hidroxipropilmetilcelulosa, acetatosuccinato de hidroxipropilmetilcelulosa, carboximetiletilcelulosa, acetato ftalato de celulosa y similares; polímeros de ácido acrílico tales como copolímero de ácido metacrílico L [Eudragit L (nombre comercial)], copolímero de ácido metacrílico LD [Eudragit L–30D55 (nombre comercial)], copolímero de ácido metacrílico S [Eudragit S (nombre comercial)] y similares; sustancias naturales tales como laca y similares; y similares.

Los ejemplos de base de recubrimiento de película de liberación sostenida incluyen polímeros de celulosa tales como etilcelulosa, acetil celulosa y similares; polímeros de ácido acrílico tales como copolímero de aminoalquilmetacrilato RS [Eudragit RS (nombre comercial)], suspensión de copolímero de acrilato de etilo–metacrilato de etilo [Eudragit NE (nombre comercial)] y similares; y similares.

Dos o más clases de las bases de recubrimiento anteriormente mencionadas se pueden mezclar en una relación apropiada y usar. Además, un aditivo de recubrimiento se puede usar para el recubrimiento.

Los ejemplos de aditivo de recubrimiento incluyen agentes de protección de la luz y/o colorantes tales como óxido de titanio, talco, óxido férrico rojo y similares; plastificantes tales como polietilenglicol, citrato de trietilo, aceite de ricino, polisorbatos y similares; y similares.

[0025]

La preparación de liberación sostenida de la presente invención también tiene el siguiente efecto además del efecto superior explicado anteriormente.

La tasa de liberación de la preparación de liberación sostenida de la presente invención se puede controlar cambiando la cantidad y peso molecular del polímero formador de gel tales como óxido de polietileno y similares.

La preparación de liberación sostenida de la presente invención se puede reducir de tamaño y permite la liberación del fármaco de tipo orden cero.

La preparación de liberación sostenida de la presente invención puede aumentar la estabilidad de la pioglitazona o una sal de esta mediante la adición de un componente con escasa compatibilidad (por ejemplo, ácido cítrico) como un componente externo del gránulo.

La preparación de liberación sostenida de la presente invención puede lograr una gelificación rápida debido que su función de formación de gel está aumentada por el encapsulado de un componente que impide la penetración de agua (hidroxi polímero, aglutinante y similares) en los gránulos, y se asegura una vía de penetración de agua cubriendo el componente que impide la penetración de agua con un modificador de superficie. Como resultado, es posible una liberación del fármaco de orden cero. Además, se puede impartir la concentración necesaria para mantener la estimulación física en el cuerpo debido a la ingestión.

Cuando la preparación de liberación sostenida de la presente invención contiene un óxido de polietileno como un polímero formador de gel, se puede suprimir la descomposición de óxido de polietileno debido a la oxidación mediante el uso de un promotor formador de gel capaz de reducir la tendencia a la oxidación del óxido de polietileno.

[0026]

Si bien el peso de la preparación de liberación sostenida de la presente invención no está particularmente limitado, generalmente es 60 – 600 mg, con

preferencia 60 – 480 mg, con más preferencia 60 – 200 mg, aún con más preferencia 100 – 200 mg.

[0027]

La preparación de liberación sostenida de la presente invención se puede administrar por vía oral con seguridad a un mamífero (por ejemplo, ratón, rata, conejo, gato, perro, ganado vacuno, caballo, mono, ser humano).

[0028]

La preparación de liberación sostenida de la presente invención se puede usar para la profilaxis o tratamiento (que incluye el retardo del inicio o la supresión de la progresión) de la enfermedad de Alzheimer. La enfermedad de Alzheimer es una clase de demencia donde el cambio de personalidad es el síntoma principal. Respecto de la etiología de la enfermedad de Alzheimer, existen teorías tales como la degeneración celular debido a la acumulación intracelular de proteína β amiloide y similares. Sin embargo, la etiología no se ha dilucidado y los síntomas progresan en las etapas junto con la atrofia del cerebro, como se muestra a continuación.

1) deterioro cognitivo leve (precursor de Alzheimer)

Los cambios de personalidad leves tales como ansiedad, depresión, trastornos del sueño, alucinación visual o delirios y similares aparecen desde aproximadamente 2 – 3 años antes de la declinación de la capacidad mental. Si bien se observa ligera falla de memoria, los efectos adversos no incomodan la vida diaria tal como cálculo del dinero, conducción de un autor y similares.

2) Primer estadio de Alzheimer

El primer estadio también se conoce como una estadio de amnesia donde se observan amnesia, planotopoquinesia, hiperactividad, vagabundeo y similares. A medida que cambian las células, la función general de la corteza cerebral comienza a decaer y la falla de memoria comienza a exceder el nivel de simples olvidos.

3) Segundo estadio de Alzheimer

También se llama estadio de confusión, donde la atrofia de la corteza cerebral avanza y los síntomas iniciales se agravan y la conversión se hace difícil y similares. Aparecen la discapacidad intelectual grave, afasia, apraxia y agnosia. Los síntomas extrapiramidales algunas veces se confunden con los de la enfermedad de Parkinson.

4) Tercer estadio de Alzheimer

También se llama estadio de reposo absoluto, donde los pacientes están postrados en cama debido a la última etapa de demencia severa y se observan incontinencia, apastia, sobrealimentación, movimiento repetitivo, espasmo y similares así como afasia. Debido a que los pacientes no puedan cuidar de sí mismos, requieren atención vital en general.

Debido a que los síntomas de la enfermedad de Alzheimer progresan gradualmente, se han propuestos varios biomarcadores para predecir y prevenir el inicio de la enfermedad en etapas tempranas. El biomarcador incluye Aβ 42 (42 fragmentos de residuos de proteína β amiloide) en el líquido cefalorraquídeo, proteína tau en el líquido cefalorraquídeo, número de alelos de apolipoproteína E (ApoE) ε4, y similares. Se ha informado que TOMM40 (subunidad del canal de la membrana externa mitocondrial, 40 kDa) interactúa específicamente con ApoE colocalizado en la membrana externa mitocondrial e induce apoptosis mitocondrial (PCT/US2009/053373).

La preparación de liberación sostenida de la presente invención se administra de modo conveniente a pacientes con alto riesgo de desarrollar enfermedad de Alzheimer sobre la base de estos biomarcadores, en un esfuerzo por prevenir el inicio de la enfermedad.

[0029]

La preparación de liberación sostenida de la presente invención se puede usar en combinación con un ingrediente activo diferente de pioglitazona y una sal de esta (de aquí en adelante algunas veces abreviada como componente concomitante). En este caso, el momento de la administración de pioglitazona o una sal de esta y un componente concomitante no está limitado y se pueden administrar en forma simultánea al sujeto de administración, o administrar en una forma escalonada. Además, la preparación de liberación sostenida de la presente invención y un componente concomitante se pueden administrar como dos clases de preparaciones que contienen cada una ingrediente activo, o como una preparación única que contiene ambos ingredientes activos.

La dosis del componente concomitante se puede determinar apropiadamente con referencia a las dosis empleadas clínicamente.

Usando un componente concomitante, se pueden obtener efectos superiores tales como 1) efecto de aumentar la acción de la preparación de liberación sostenida de la presente invención o un componente concomitante (efecto sinérgico de la acción del medicamento), 2) efecto de disminución de la dosis de la preparación de liberación sostenida de la presente invención o un

componente concomitante (en comparación con administración única), 3) efecto de disminución de la acción secundaria de la preparación de liberación sostenida de la presente invención o a componente concomitante y similares.

Como el componente concomitante, se pueden mencionar otros medicamentos útiles como un agente para la profilaxis y/o tratamiento de la enfermedad de Alzheimer.

Ejemplos

[0030]

La presente invención se explica con más detalle a continuación con referencia a los Ejemplos, Ejemplos comparativos, Ejemplos de referencia y Ejemplos experimentales, que no se deben interpretar co como una limitación.

[0031]

Ejemplo 1

En un granulador secador de lecho fluido (MP–01, POWREX), y de acuerdo con la formulación de la Tabla 1, clorhidrato de pioglitazona (producto pulverizado fino, tamaño de partícula promedio aproximadamente 5 μm), celulosa microcristalina, D–manitol (en la Tabla 1, D–manitol–1) y óxido de polietileno (Poliox WSR N12–K, compañía química Dow) se mezclaron uniformemente, y la mezcla se granuló mientras que se pulveriza una solución acuosa de D–manitol (en la Tabla 1, D–manitol–2) y se secaron en el granulador. Los gránulos obtenidos se tamizaron usando un tamiz 16M para proporcionar un polvo tamizado. Al polvo tamizado se añadió estearil fumarato de sodio, y la mezcla se mezcló a mano en una bolsa de plástico de 10 L para proporcionar gránulos para la formación de comprimidos. Los gránulos se comprimieron en 120 mg de peso mediante una máquina de formación de comprimidos giratoria (Correct 19K, Kikusui Seisakusho Ltd.) con un punzón de 7 mm para proporcionar 3.000 el núcleo de los comprimidos que contiene 1 mg de pioglitazona por comprimido.

[0032]

Tabla 1

aditivo	función	cantidad de formulación (mg/comprimido)
clorhidrato de pioglitazona	ingrediente activo	1,1
(pioglitazona en forma libre)		(1)

celulosa microcristalina	promotor formador de gel	0,3
D–manitol–1	promotor formador de gel	69,4
D–manitol–2	modificador de superficie	12
óxido de polietileno	polímero formador de gel	36
estearil fumarato de sodio	lubricante	1,2
Total		120

[0033]

Ejemplo 2

En un granulador secador de lecho fluido (MP–01, POWREX), y de acuerdo con la formulación de la Tabla 2, clorhidrato de pioglitazona (producto pulverizado fino, tamaño de partícula promedio aproximadamente 5 μm), celulosa microcristalina, D–manitol (en la Tabla 2, D–manitol–1) y óxido de polietileno (Poliox WSR N12–K, compañía química Dow) se mezclaron uniformemente, y la mezcla se granuló mientras que se pulveriza una solución acuosa de D–manitol (en la Tabla 2, D–manitol–2) y se secaron en el granulador. Los gránulos obtenidos se tamizaron usando un tamiz 16M para proporcionar un polvo tamizado. Al polvo tamizado se añadió estearil fumarato de sodio, y la mezcla se mezcló a mano en una bolsa de plástico de 10 L para proporcionar gránulos para la formación de comprimidos. Los gránulos se comprimieron en 120 mg de peso mediante una máquina de formación de comprimidos giratoria (Correct 19K, Kikusui Seisakusho Ltd.) con un punzón de 7 mmΦ para proporcionar 3.000 el núcleo de los comprimidos que contiene 1 mg de pioglitazona por comprimido.

[0034]

Tabla 2

aditivo	función	cantidad de formulación (mg/comprimido)
clorhidrato de pioglitazona	ingrediente activo	1,1
(pioglitazona en forma libre)		(1)
celulosa microcristalina	promotor formador de gel	0,28
D–manitol–1	promotor formador de gel	25,42
D–manitol–2	modificador de superficie	12
óxido de polietileno	polímero formador de gel	80
estearil fumarato de sodio	lubricante	1,2
Total		120

[0035]

Ejemplo 3

En un granulador secador de lecho fluido (MP–01, POWREX), y de acuerdo con la formulación de la Tabla 3, clorhidrato de pioglitazona (producto pulverizado fino, tamaño de partícula promedio aproximadamente 5 μm), celulosa microcristalina, D–manitol (en la Tabla 3, D–manitol–1) y óxido de polietileno (Poliox WSR–303, compañía química Dow) se mezclaron uniformemente, y la mezcla se granuló mientras que se pulveriza una solución acuosa de D–manitol (en la Tabla 3, D–manitol–2) y se secaron en el granulador. Los gránulos obtenidos se tamizaron usando un tamiz 16M para proporcionar un polvo tamizado. Al polvo tamizado se añadió estearil fumarato de sodio, y la mezcla se mezcló a mano en una bolsa de plástico de 10 L para proporcionar gránulos para la formación de comprimidos. Los gránulos se comprimieron en 120 mg de peso mediante una máquina de formación de comprimidos giratoria (Correct 19K, Kikusui Seisakusho Ltd.) con un punzón de 7 mmΦ para proporcionar 3.000 el núcleo de los comprimidos que contiene 1 mg de pioglitazona por comprimido.

[0036]

Tabla 3

aditivo	función	cantidad de formulación (mg/comprimido)
clorhidrato de pioglitazona	ingrediente activo	1,1
(pioglitazona en forma libre)		(1)
celulosa microcristalina	promotor formador de gel	0,3
D–manitol–1	promotor formador de gel	69,4
D–manitol–2	modificador de superficie	12
óxido de polietileno	polímero formador de gel	36
estearil fumarato de sodio	lubricante	1,2
Total		120

[0037]

Ejemplo 4

En un granulador secador de lecho fluido (MP–01, POWREX), y de acuerdo con la formulación de la Tabla 4, clorhidrato de pioglitazona (producto pulverizado fino, tamaño de partícula promedio aproximadamente 5 μm), celulosa microcristalina, D–manitol (en la Tabla 4, D–manitol–1) y óxido de polietileno (Poliox WSR N12–K, compañía química Dow) se mezclaron uniformemente, y la mezcla se granuló mientras que se pulveriza una solución acuosa de D–manitol (en la Tabla 4, D–manitol–2) y se secaron en el granulador. Los gránulos obtenidos se tamizaron usando un tamiz 16M para proporcionar un polvo tamizado. Al polvo tamizado se añadió estearil fumarato de sodio, y la mezcla se mezcló a mano en una bolsa de plástico de 10 L para proporcionar gránulos para la formación de comprimidos. Los gránulos se comprimieron en 120 mg de peso mediante una máquina de formación de comprimidos giratoria (Correct 19K, Kikusui Seisakusho Ltd.) con un punzón de 7 mmΦ para proporcionar 3.000 el núcleo de los comprimidos que contiene 4 mg de pioglitazona por comprimido.

[0038]

Tabla 4

aditivo	función	cantidad de formulación (mg/comprimido)

clorhidrato de pioglitazona	ingrediente activo	4,4
(pioglitazona en forma libre)		(4)
celulosa microcristalina	promotor formador de gel	1,1
D–manitol–1	promotor formador de gel	21,3
D–manitol–2	modificador de superficie	12
óxido de polietileno	polímero formador de gel	80
estearil fumarato de sodio	lubricante	1,2
Total		120

[0039]

Ejemplo 5

En un granulador secador de lecho fluido (MP–01, POWREX), y de acuerdo con la formulación de la Tabla 5, clorhidrato de pioglitazona (producto pulverizado fino, tamaño de partícula promedio aproximadamente 5 μm), celulosa microcristalina, D–manitol–1 (en la Tabla 5, D–manitol–1) y óxido de polietileno (Poliox WSR–303, compañía química Dow) se mezclaron uniformemente, y la mezcla se granuló mientras que se pulveriza una solución acuosa de D–manitol (en la Tabla 5, D–manitol–2) y se secaron en el granulador. Los gránulos obtenidos se tamizaron usando un tamiz 16M para proporcionar un polvo tamizado. Al polvo tamizado se añadió estearil fumarato de sodio, y la mezcla se mezcló a mano en una bolsa de plástico de 10 L para proporcionar gránulos para la formación de comprimidos. Los gránulos se comprimieron en 120 mg de peso mediante una máquina de formación de comprimidos giratoria (Correct 19K, Kikusui Seisakusho Ltd.) con un punzón de 7 mmΦ para proporcionar 3.000 el núcleo de los comprimidos que contiene 4 mg de pioglitazona por comprimido.

[0040]

Tabla 5

aditivo	función	cantidad de formulación (mg/comprimido)
clorhidrato de pioglitazona	ingrediente activo	4,4
(pioglitazona en forma libre)		(4)
celulosa microcristalina	promotor formador de gel	1,1
D–manitol–1	promotor formador de gel	71,3
D–manitol–2	modificador de superficie	6
óxido de polietileno	polímero formador de gel	36
estearil fumarato de sodio	lubricante	1,2
Total		120

[0041]

Ejemplo 6

En un granulador secador de lecho fluido (GPCG1, Glatt), y de acuerdo con la formulación de la Tabla 6, D–manitol (en la Tabla 6, D–manitol–1) y óxido de polietileno (Poliox WSR N–12K, compañía química Dow) se mezclaron uniformemente, y la mezcla se granuló mientras que se pulveriza una solución acuosa de D–manitol (en la Tabla 6, D–manitol–2) y se secaron en el granulador. Los gránulos obtenidos se tamizaron usando un tamiz 16M para proporcionar un polvo tamizado. Al polvo tamizado se añadieron clorhidrato de pioglitazona (producto pulverizado fino, tamaño de partícula promedio aproximadamente 5 μm), celulosa microcristalina y estearil fumarato de sodio, y ellos se mezclaron en un mezclador tipo V (4 Quart V–Shell Blender, GlobePharma) para proporcionar gránulos para la formación de comprimidos. Los gránulos se comprimieron en 120 mg de peso mediante una máquina de formación de comprimidos giratoria (Minipress, GlobePharma) con un punzón de 7 mmΦ para proporcionar 3.000 el núcleo de los comprimidos que contiene 4 mg de pioglitazona por comprimido.

[0042]

Tabla 6

aditivo	función	cantidad de formulación (mg/comprimido)
clorhidrato de pioglitazona	ingrediente activo	4,4
(pioglitazona en forma libre)		(4)
celulosa microcristalina	promotor formador de gel	1,1
D–manitol–1	promotor formador de gel	65,3
D–manitol–2	modificador de superficie	12
óxido de polietileno	polímero formador de gel	36
estearil fumarato de sodio	lubricante	1,2
Total		120

[0043]

Ejemplo 7

En un granulador secador de lecho fluido (GPCG1, Glatt), y de acuerdo con la formulación de la Tabla 7, D–manitol (en la Tabla 7, D–manitol–1) y óxido de polietileno (Poliox WSR N–12K, compañía química Dow) se mezclaron uniformemente, y la mezcla se granuló mientras que se pulveriza una solución acuosa de D–manitol (en la Tabla 7, D–manitol–2) y se secaron en el granulador. Los gránulos obtenidos se tamizaron por Comil (Quadro Comil, POWREX) para proporcionar un polvo tamizado. Al polvo tamizado se añadieron clorhidrato de pioglitazona (producto pulverizado fino, tamaño de partícula promedio aproximadamente 5 μm), celulosa microcristalina y estearil fumarato de sodio, y ellos se mezclaron en un mezclador tipo V (4 Quart V–Shell Blender, GlobePharma) para proporcionar gránulos para la formación de comprimidos. Los gránulos se comprimieron en 120 mg de peso mediante una máquina de formación de comprimidos giratoria (Minipress, GlobePharma) con un punzón de 7 mmΦ para proporcionar 3.000 el núcleo de los comprimidos que contiene 4 mg de pioglitazona por comprimido.

[0044]

Tabla 7

aditivo	función	cantidad de formulación (mg/comprimido)
clorhidrato de pioglitazona	ingrediente activo	4,4
(pioglitazona en forma libre)		(4)
celulosa microcristalina	promotor formador de gel	1,1
D–manitol–1	promotor formador de gel	21,3
D–manitol–2	modificador de superficie	12
óxido de polietileno	polímero formador de gel	80
estearil fumarato de sodio	lubricante	1,2
Total		120

[0045]

Ejemplo 8

En un granulador secador de lecho fluido (GPCG1, Glatt), y de acuerdo con la formulación de la Tabla 8, D–manitol (en la Tabla 8, D–manitol–1) y óxido de polietileno (Poliox WSR–303, compañía química Dow) se mezclaron uniformemente, y la mezcla se granuló mientras que se pulveriza una solución acuosa de D–manitol (en la Tabla 8, D–manitol–2) y se secaron en el granulador. Los gránulos obtenidos se tamizaron usando un tamiz 16M para proporcionar un polvo tamizado. Al polvo tamizado se añadieron clorhidrato de pioglitazona (producto pulverizado fino, tamaño de partícula promedio aproximadamente 5 μm), celulosa microcristalina y estearil fumarato de sodio, y ellos se mezclaron en un mezclador tipo V (4 Quart V–Shell Blender, GlobePharma) para proporcionar gránulos para la formación de comprimidos. Los gránulos se comprimieron en 120 mg de peso mediante una máquina de formación de comprimidos giratoria (Minipress, GlobePharma) con un punzón de 7 mmΦ para proporcionar 3.000 el núcleo de los comprimidos que contiene 4 mg de pioglitazona por comprimido.

[0046]

Tabla 8

aditivo	función	cantidad de formulación

		(mg/comprimido)
clorhidrato de pioglitazona	ingrediente activo	4,4
(pioglitazona en forma libre)		(4)
celulosa microcristalina	promotor formador de gel	1,1
D–manitol–1	promotor formador de gel	65,3
D–manitol–2	modificador de superficie	12
óxido de polietileno	polímero formador de gel	36
estearil fumarato de sodio	lubricante	1,2
Total		120

[0047]

Ejemplo 9

En un granulador secador de lecho fluido (MP–01, POWREX), y de acuerdo con la formulación de la Tabla 9, D–manitol (en la Tabla 9, D–manitol–1) y óxido de polietileno (Poliox WSR N–12K, compañía química Dow) se mezclaron uniformemente, y la mezcla se granuló mientras que se pulveriza una solución acuosa de D–manitol (en la Tabla 9, D–manitol–2) y se secaron en el granulador. Los gránulos obtenidos se tamizaron usando un tamiz 16M para proporcionar un polvo tamizado. Al polvo tamizado se añadieron clorhidrato de pioglitazona (producto pulverizado fino, tamaño de partícula promedio aproximadamente 5 μm), celulosa microcristalina y estearil fumarato de sodio, y la mezcla se mezcló a mano en una bolsa de plástico de 10 L para proporcionar gránulos para la formación de comprimidos. Los gránulos se comprimieron en 120 mg de peso mediante una máquina de formación de comprimidos giratoria (Correct 19K, Kikusui Seisakusho Ltd.) con un punzón de 7 mmΦ para proporcionar 3.000 el núcleo de los comprimidos que contiene 1 mg de pioglitazona por comprimido.

[0048]

Tabla 9

aditivo	función	cantidad de formulación (mg/comprimido)

clorhidrato de pioglitazona	ingrediente activo	1,1
(pioglitazona en forma libre)		(1,0)
celulosa microcristalina	promotor formador de gel	0,3
D–manitol–1	promotor formador de gel	25,4
D–manitol–2	modificador de superficie	12
óxido de polietileno	polímero formador de gel	80
estearil fumarato de sodio	lubricante	1,2
Total		120

[0049]

Ejemplo comparativo 1

En un granulador secador de lecho fluido (MP–01, POWREX), y de acuerdo con la formulación de la Tabla 10, clorhidrato de pioglitazona (producto pulverizado, tamaño de partícula promedio aproximadamente 15 μm) y lactosa se mezclaron uniformemente, y la mezcla se granuló mientras que se pulveriza una solución acuosa de hidroxipropilcelulosa y se secaron en el granulador. Los gránulos obtenidos se tamizaron usando un tamiz 16M para proporcionar un polvo tamizado. Al polvo tamizado se añadieron carmelosa sódica y estearato de magnesio, y la mezcla se mezcló a mano en una bolsa de plástico de 10 L para proporcionar gránulos para la formación de comprimidos. Los gránulos se comprimieron en 120 mg de peso mediante una máquina de formación de comprimidos giratoria (Correct 19K, Kikusui Seisakusho Ltd.) con un punzón de 7 mmΦ para proporcionar 3.000 el núcleo de los comprimidos que contiene 1 mg de pioglitazona por comprimido.

[0050]

Tabla 10

aditivo	función	cantidad de formulación (mg/comprimido)
clorhidrato de pioglitazona	ingrediente activo	1,1
(pioglitazona en forma libre)		(1)
lactosa	excipiente	108,3

hidroxipropilcelulosa	aglutinante	3
carmelosa sódica	desintegrante	7,2
estearato de magnesio	lubricante	0,4
Total		120

[0051]

Ejemplo experimental 1

Se midió La propiedad de disolución de los comprimidos obtenidos en los Ejemplos 1, 2 y 3. Un comprimido se colocó en 900 mL de buffer de KCl/HCl pH 2,0, y se realizó la evaluación mediante el método de paletas (USP, de aquí en adelante el mismo), a 50 rpm, 37°C. Después de colocar el comprimido, el medio de disolución se muestreó a lo largo del tiempo, se filtró con un filtro no acuoso (0,45 μm), se cuantificó por método de cromatografía de columna líquida de alto rendimiento (HPLC) en las siguientes condiciones, y se calculó la tasa de disolución. Los resultados se muestran en la Fig. 1.

[0052]

Condiciones de HPLC

detector: espectrofotómetro de absorción ultravioleta, longitud de onda de medición: 269 nm

columna: YMC–Pack ODS–A A–302, 5 μm, diámetro interno: 4,6 mm, longitud: 150 mm

temperatura de columna: 25°C

fase móvil: acetonitrilo:0,1 mol/L solución mixta de buffer de acetato de amonio:ácido acético glacial (25:25:1)

flujo: 0,7 mL/min

[0053]

Ejemplo experimental 2

Se midió la propiedad de disolución de los comprimidos obtenidos en los Ejemplos 4 y 5. Un comprimido se colocó en 900 mL de pH 2,0 buffer de KCl/HCl, y se realizó la evaluación mediante el método de paletas (USP), a 50 rpm, 37°C. Después de colocar el comprimido, el medio de disolución se muestreó a lo largo del tiempo, se filtró con un filtro no acuoso (0,45 μm), se cuantificó por método de cromatografía de columna líquida de alto rendimiento (HPLC) en las condiciones similares a las del Ejemplo Experimental 1, y se calculó la tasa de disolución. Los resultados se muestran en la Fig. 2.

[0054]

Ejemplo experimental 3

Se midió la farmacocinética después de la administración oral en condiciones de ayunas de los comprimidos obtenidos en los Ejemplos 1, 2 y Ejemplo comparativo 1 al perro tratado con pentagastrina. Se midió la concentración plasmática antes de la administración, y 0,5 horas, 1 horas, 2 horas, 4 horas, 6 horas, 8 horas y 12 horas después de la administración, y el área bajo la curva de concentración plasmática-tiempo (AUC) se calculó mediante la fórmula trapezoide. Los resultados se muestran en la Fig. 3 y Tabla 11.

[0055]

Tabla 11

	Dosis (mg/cabeza)	T_{max} (horas)	C_{max} (ng/mL)	AUC_{0-12hr} (ng min/mL)
Ejemplo 1	1	2,0 (0)	86,7 (23,1)	319,7 (141,5)
Ejemplo 2	1	2,4 (0,9)	67,9 (19,4)	304,1 (148,9)
Ejemplo comparativo 1	1	0,5 (0)	131,0 (14,8)	304,2 (53,7)

En la Tabla, los valores numéricos entre paréntesis muestran la desviación estándar.

[0056]

Ejemplo experimental 4

Se midió la farmacocinética después de la administración oral en condiciones de ingestión de alimento de los comprimidos obtenidos en los Ejemplos 1, 2 y Ejemplo comparativo 1 al beagle. Se midió la concentración plasmática antes de la administración, y 0,5 horas, 1 horas, 2 horas, 4 horas, 6 horas, 8 horas y 12 horas después de la administración, y el área bajo la curva de concentración plasmática-tiempo (AUC) se calculó mediante la fórmula trapezoide. Los resultados se muestran en la Fig. 4 y Tabla 12.

[0057]

Tabla 12

	Dosis (mg/cabeza)	T_{max} (horas)	C_{max} (ng/mL)	AUC_{0-12hr} (ng min/mL)
Ejemplo 1	1	2,2 (1,1)	70,1 (16,6)	275,7 (81,6)
Ejemplo 2	1	3,2 (1,1)	55,9 (11,8)	277,3 (95,8)
Ejemplo comparativo 1	1	1,4 (0,5)	62,6 (11,8)	236,6 (56,9)

En la Tabla, los valores numéricos entre paréntesis muestran la desviación estándar.

[0058]

Ejemplo experimental 5

Se midió la farmacocinética después de la administración oral en condiciones de ayunas de los comprimidos obtenidos en los Ejemplos 2, 9 y Ejemplo comparativo 1 al perro tratado con pentagastrina. Se midió la concentración plasmática antes de la administración, y 0,5 horas, 1 horas, 2 horas, 4 horas, 6 horas, 8 horas y 12 horas después de la administración, y el área bajo la curva de concentración plasmática-tiempo (AUC) se calculó mediante la fórmula trapezoide. Los resultados se muestran en la Fig. 5 y Tabla 13.

[0059]

Tabla 13

	Dosis (mg/cabeza)	T_{max} (horas)	C_{max} (ng/mL)	AUC_{0-12hr} (ng min/mL)
Ejemplo 2	1	2,4 (0,9)	67,9 (19,4)	304,1 (148,9)
Ejemplo 9	1	2,2 (1,1)	58,0 (16,6)	285,0 (124,0)
Ejemplo comparativo 1	1	0,5 (0)	131,0 (14,8)	304,2 (53,7)

En la Tabla, los valores numéricos entre paréntesis muestran la desviación estándar.

[0060]

Ejemplo 10

En un granulador secador de lecho fluido (CPCG1, Glatt), y de acuerdo con la formulación de la Tabla 14, clorhidrato de pioglitazona (producto pulverizado fino, tamaño de partícula promedio aproximadamente 5 μm), celulosa microcristalina, D–manitol (en la Tabla 14, D–manitol–1) y óxido de polietileno (Poliox WSR N12–K, compañía química Dow) se mezclaron uniformemente, y la mezcla se granuló mientras que se pulveriza una solución acuosa de D–manitol (en la Tabla 14, D–manitol–2) y se secaron en el granulador. Los gránulos obtenidos se tamizaron usando un tamiz 20M para proporcionar un polvo tamizado. Al polvo tamizado se añadió estearil fumarato de sodio, y ellos se mezclaron en un mezclador tipo V (4 Quart V–Shell Blender, GlobePharma) a 25 rpm durante 3 min para proporcionar gránulos para la formación de comprimidos.

Los gránulos se comprimieron en 120 mg de peso mediante una máquina de formación de comprimidos giratoria (Minipress, GlobePharma) con un punzón de 7 mmΦ para proporcionar 4.000 el núcleo de los comprimidos que contiene 4 mg de pioglitazona por comprimido.

[0061]

Tabla 14

aditivo	función	cantidad de formulación (mg/comprimido)
clorhidrato de pioglitazona (pioglitazona en forma libre)	ingrediente activo	4,42 (4)
celulosa microcristalina	promotor formador de gel	1,1
D–manitol–1	promotor formador de gel	65,28
D–manitol–2	modificador de superficie	12
óxido de polietileno	polímero formador de gel	36
estearil fumarato de sodio	lubricante	1,2
Total		120

[0062]

Ejemplo 11

En un granulador secador de lecho fluido (CPCG1, Glatt), y de acuerdo con la formulación de la Tabla 15, clorhidrato de pioglitazona (producto pulverizado fino, tamaño de partícula promedio aproximadamente 5 μm), celulosa microcristalina, D–manitol (en la Tabla 15, D–manitol–1) y óxido de polietileno (Poliox WSR N12–K, compañía química Dow) se mezclaron uniformemente, y la mezcla se granuló mientras que se pulveriza una solución acuosa de D–manitol (en la Tabla 15, D–manitol–2) y se secaron en el granulador. Los gránulos obtenidos se tamizaron usando un tamiz 20M para proporcionar un polvo tamizado. Al polvo tamizado se añadió estearil fumarato de sodio, y ellos se mezclaron en un mezclador tipo V (4 Quart V–Shell Blender, GlobePharma) a 25 rpm durante 3 min para proporcionar gránulos para la formación de comprimidos.

Los gránulos se comprimieron en 120 mg de peso mediante una máquina de formación de comprimidos giratoria (Minipress, GlobePharma) con un punzón de 7 mmΦ para proporcionar 4.000 el núcleo de los comprimidos que contiene 4 mg de pioglitazona por comprimido.

[0063]

Tabla 15

aditivo	función	cantidad de formulación (mg/comprimido)
clorhidrato de pioglitazona	ingrediente activo	4,42
(pioglitazona en forma libre)		(4)
celulosa microcristalina	promotor formador de gel	1,1
D–manitol–1	promotor formador de gel	21,28
D–manitol–2	modificador de superficie	12
óxido de polietileno	polímero formador de gel	80
estearil fumarato de sodio	lubricante	1,2
Total		120

[0064]

Ejemplo 12

En un granulador secador de lecho fluido (CPCG1, Glatt), y de acuerdo con la formulación de la Tabla 16, clorhidrato de pioglitazona (producto pulverizado fino, tamaño de partícula promedio aproximadamente 5 μm), celulosa microcristalina, D–manitol (en la Tabla 16, D–manitol–1) y óxido de polietileno (Poliox WSR 303, compañía química Dow) se mezclaron uniformemente, y la mezcla se granuló mientras que se pulveriza una solución acuosa de D–manitol (en la Tabla 16, D–manitol–2) y se secaron en el granulador. Los gránulos obtenidos se tamizaron usando un tamiz 20M para proporcionar un polvo tamizado. Al polvo tamizado se añadió estearil fumarato de sodio, y ellos se mezclaron en un mezclador tipo V (4 Quart V–Shell Blender, GlobePharma) a 25

rpm durante 3 min para proporcionar gránulos para la formación de comprimidos. Los gránulos se comprimieron en 120 mg de peso mediante una máquina de formación de comprimidos giratoria (Minipress, GlobePharma) con un punzón de 7 mmΦ para proporcionar 4.000 el núcleo de los comprimidos que contiene 4 mg de pioglitazona por comprimido.

[0065]

Tabla 16

aditivo	función	cantidad de formulación (mg/comprimido)
clorhidrato de pioglitazona	ingrediente activo	4,42
(pioglitazona en forma libre)		(4)
celulosa microcristalina	promotor formador de gel	1,1
D–manitol–1	promotor formador de gel	65,28
D–manitol–2	modificador de superficie	12
óxido de polietileno	polímero formador de gel	36
estearil fumarato de sodio	lubricante	1,2
Total		120

[0066]

Ejemplo de referencia 1

De acuerdo con la formulación de la Tabla 17, clorhidrato de pioglitazona y ácido cítrico se disolvieron en agua purificada para proporcionar una solución para el ensayo.

[0067]

Tabla 17

aditivo	función	cantidad de formulación (mg/solución)
clorhidrato de pioglitazona	ingrediente activo	4,42

(pioglitazona en forma libre)		(4)
ácido cítrico	agentes solubilizantes	267,9
agua purificada	solvente	q.s.
Total		13,4 mL

[0068]

Ejemplo 13

En un granulador secador de lecho fluido (LAB–1, POWREX), y de acuerdo con la formulación de la Tabla 18, clorhidrato de pioglitazona (producto pulverizado fino, tamaño de partícula promedio aproximadamente 5 μm), celulosa microcristalina, D–manitol (en la Tabla 18, D–manitol–1) y óxido de polietileno (Poliox WSR N12–K, compañía química Dow) se mezclaron uniformemente, y la mezcla se granuló mientras que se pulveriza una dispersión obtenida por la disolución D–manitol (en la Tabla 18, D–manitol–2) e hidroxipropilcelulosa en agua, y dispersión de óxido férrico rojo y óxido férrico amarillo en este y se secaron en el granulador. Los gránulos obtenidos se tamizaron usando un tamiz 16M para proporcionar un polvo tamizado. Al polvo tamizado se añadieron estearil fumarato de sodio y butilhidroxianisol, y la mezcla se mezcló a mano en una bolsa de plástico de 10 L para proporcionar gránulos para la formación de comprimidos. Los gránulos se midieron en peso 120 mg y se comprimieron por Autograph (AG–1, Shimadzu Corporation) con un punzón oval de 8,5 mm x 5 mm para proporcionar 20 el núcleo de los comprimidos que contiene 0,1 mg de pioglitazona por comprimido.

[0069]

Tabla 18

aditivo	función	cantidad de formulación (mg/comprimido)
clorhidrato de pioglitazona	ingrediente activo	0,11
(pioglitazona en forma libre)		(0,1)
celulosa microcristalina	promotor formador de gel	0,028

D–manitol–1	promotor formador de gel	66,702
D–manitol–2	modificador de superficie	12
hidroxipropilcelulosa	aglutinante	3,6
óxido férrico rojo	colorante	0,12
óxido férrico amarillo	colorante	0,12
butilhidroxianisol	antioxidante	0,12
óxido de polietileno	polímero formador de gel	36
estearil fumarato de sodio	lubricante	1,2
Total		120

[0070]

Ejemplo 14

En un granulador secador de lecho fluido (LAB–1, POWREX), y de acuerdo con la formulación de la Tabla 19, clorhidrato de pioglitazona (producto pulverizado fino, tamaño de partícula promedio aproximadamente 5 μm), celulosa microcristalina, D–manitol (en la Tabla 19, D–manitol–1) y óxido de polietileno (Poliox WSR N12–K, compañía química Dow) se mezclaron uniformemente, y la mezcla se granuló mientras que se pulveriza una dispersión obtenida por la disolución D–manitol (en la Tabla 19, D–manitol–2) e hidroxipropilcelulosa en agua, y dispersión de óxido férrico rojo y óxido férrico amarillo en esta y se secaron en el granulador. Los gránulos obtenidos se tamizaron usando un tamiz 16M para proporcionar un polvo tamizado. Al polvo tamizado se añadieron estearil fumarato de sodio y butilhidroxianisol, y la mezcla se mezcló a mano en una bolsa de plástico de 10 L para proporcionar gránulos para la formación de comprimidos. Los gránulos se midieron en peso 120 mg y se comprimieron por Autograph (AG–1, Shimadzu Corporation) con un punzón oval de 8,5 mm x 5 mm para proporcionar 20 el núcleo de los comprimidos que contiene 0,3 mg de pioglitazona por comprimido.

[0071]

Tabla 19

45

aditivo	función	cantidad de formulación (mg/comprimido)
clorhidrato de pioglitazona	ingrediente activo	0,33
(pioglitazona en forma libre)		(0,3)
celulosa microcristalina	promotor formador de gel	0,083
D–manitol–1	promotor formador de gel	66,427
D–manitol–2	modificador de superficie	12
hidroxipropilcelulosa	aglutinante	3,6
óxido férrico rojo	colorante	0,12
óxido férrico amarillo	colorante	0,12
butilhidroxianisol	antioxidante	0,12
óxido de polietileno	polímero formador de gel	36
estearil fumarato de sodio	lubricante	1,2
Total		120

[0072]

Ejemplo 15

En un granulador secador de lecho fluido (WSG–60, POWREX), y de acuerdo con la formulación de la Tabla 20, clorhidrato de pioglitazona (producto pulverizado fino, tamaño de partícula promedio aproximadamente 5 μm), celulosa microcristalina, D–manitol (en la Tabla 20, D–manitol–1) y óxido de polietileno (Poliox WSR N12–K, compañía química Dow) se mezclaron uniformemente, y la mezcla se granuló mientras que se pulveriza una dispersión obtenida por la disolución D–manitol (en la Tabla 20, D–manitol–2) e hidroxipropilcelulosa en agua, y dispersión de óxido férrico rojo y óxido férrico amarillo en esta y se secaron en el granulador. Los gránulos obtenidos se tamizaron usando un molino de polvo (P–7S, SHOWA KAGAKU KIKAI CO., LTD.) para proporcionar un polvo tamizado. Al polvo tamizado se añadieron estearil fumarato de sodio y butilhidroxianisol y ellos se mezclaron en un mezclador de tambor (TM–400S,

SHOWA KAGAKU KIKAI CO., LTD.) a 11 rpm durante 2 min para proporcionar gránulos para la formación de comprimidos. Los gránulos se comprimieron en 120 mg de peso mediante una máquina de formación de comprimidos giratoria (AQUARIUS 36K, Kikusui Seisakusho Ltd.) con un punzón oval de 8,5 mm x 5 mm para proporcionar 1.000.000 el núcleo de los comprimidos que contiene 0,8 mg de pioglitazona por comprimido.

[0073]

Tabla 20

aditivo	función	cantidad de formulación (mg/comprimido)
clorhidrato de pioglitazona	ingrediente activo	0,88
(pioglitazona en forma libre)		(0,8)
celulosa microcristalina	promotor formador de gel	0,22
D–manitol–1	promotor formador de gel	65,74
D–manitol–2	modificador de superficie	12
hidroxipropilcelulosa	aglutinante	3,6
óxido férrico rojo	colorante	0,12
óxido férrico amarillo	colorante	0,12
butilhidroxianisol	antioxidante	0,12
óxido de polietileno	polímero formador de gel	36
estearil fumarato de sodio	lubricante	1,2
Total		120

[0074]

Ejemplo 16

En un granulador secador de lecho fluido (WSG–60, POWREX), y de acuerdo con la formulación de la Tabla 21, clorhidrato de pioglitazona (producto pulverizado fino, tamaño de partícula promedio aproximadamente 5 μm), celulosa microcristalina, D–manitol (en la Tabla 21, D–manitol–1) y óxido de polietileno

(Poliox WSR N12–K, compañía química Dow) se mezclaron uniformemente, y la mezcla se granuló mientras que se pulveriza una dispersión obtenida por la disolución D–manitol (en la Tabla 21, D–manitol–2) e hidroxipropilcelulosa en agua, y dispersión de óxido férrico rojo y óxido férrico amarillo en esta y se secaron en el granulador. Los gránulos obtenidos se tamizaron usando un molino de polvo (P–7S, SHOWA KAGAKU KIKAI CO., LTD.) para proporcionar un polvo tamizado. Al polvo tamizado se añadieron estearil fumarato de sodio y butilhidroxianisol y ellos se mezclaron en un mezclador de tambor (TM–400S, SHOWA KAGAKU KIKAI CO., LTD.) a 11 rpm durante 2 min para proporcionar gránulos para la formación de comprimidos. Los gránulos se comprimieron en 120 mg de peso mediante una máquina de formación de comprimidos giratoria (AQUARIUS 36K, Kikusui Seisakusho Ltd.) con un punzón oval de 8,5 mm x 5 mm para proporcionar 1.000.000 el núcleo de los comprimidos que contiene 2,8 mg de pioglitazona por comprimido.

[0075]

Tabla 21

aditivo	función	cantidad de formulación (mg/comprimido)
clorhidrato de pioglitazona	ingrediente activo	3,09
(pioglitazona en forma libre)		(2,8)
celulosa microcristalina	promotor formador de gel	0,77
D–manitol–1	promotor formador de gel	62,98
D–manitol–2	modificador de superficie	12
hidroxipropilcelulosa	aglutinante	3,6
óxido férrico rojo	colorante	0,12
óxido férrico amarillo	colorante	0,12
butilhidroxianisol	antioxidante	0,12
óxido de polietileno	polímero formador de gel	36
estearil fumarato de sodio	lubricante	1,2

Total	120

[0076]

Ejemplo 17

En un granulador secador de lecho fluido (WSG–60, POWREX), y de acuerdo con la formulación de la Tabla 22, clorhidrato de pioglitazona (producto pulverizado fino, tamaño de partícula promedio aproximadamente 5 μm), celulosa microcristalina, D–manitol (en la Tabla 22, D–manitol–1) y óxido de polietileno (Poliox WSR N12–K, compañía química Dow) se mezclaron uniformemente, y la mezcla se granuló mientras que se pulveriza una dispersión obtenida por la disolución D–manitol (en la Tabla 22, D–manitol–2) e hidroxipropilcelulosa en agua, y dispersión de óxido férrico rojo y óxido férrico amarillo en esta y se secaron en el granulador. Los gránulos obtenidos se tamizaron usando un molino de polvo (P–7S, SHOWA KAGAKU KIKAI CO., LTD.) para proporcionar un polvo tamizado. Al polvo tamizado se añadieron estearil fumarato de sodio y butilhidroxianisol y ellos se mezclaron en un mezclador de tambor (TM–400S, SHOWA KAGAKU KIKAI CO., LTD.) a 11 rpm durante 2 min para proporcionar gránulos para la formación de comprimidos. Los gránulos se comprimieron en 120 mg de peso mediante una máquina de formación de comprimidos giratoria (AQUARIUS 36K, Kikusui Seisakusho Ltd.) con un punzón oval de 8,5 mm x 5 mm para proporcionar 1.000.000 el núcleo de los comprimidos que contiene 5,2 mg de pioglitazona por comprimido.

[0077]

Tabla 22

aditivo	función	cantidad de formulación (mg/comprimido)
clorhidrato de pioglitazona	ingrediente activo	5,73
(pioglitazona en forma libre)		(5,2)
celulosa microcristalina	promotor formador de gel	1,43
D–manitol–1	promotor formador de gel	59,68
D–manitol–2	modificador de	12

	superficie	
hidroxipropilcelulosa	aglutinante	3,6
óxido férrico rojo	colorante	0,12
óxido férrico amarillo	colorante	0,12
butilhidroxianisol	antioxidante	0,12
óxido de polietileno	polímero formador de gel	36
estearil fumarato de sodio	lubricante	1,2
Total		120

[0078]

Ejemplo experimental 6

Se midió la farmacocinética de pioglitazona después de la administración oral del comprimido obtenido en el Ejemplo 10 al ser humano en condiciones de ayunas. Se midió la concentración plasmática antes de la administración y 0,5 horas, 1 horas, 1,5 horas, 2 horas, 3 horas, 4 horas, 6 horas, 8 horas, 10 horas, 12 horas, 24 horas, 36 horas y 48 horas después de la administración, y el área bajo la curva de concentración plasmática-tiempo (AUC) se calculó mediante la fórmula trapezoide. Los resultados se muestran en la Tabla 23.

[0079]

Tabla 23

preparación	Tmax (horas)	Cmax (ng/ml)	AUC (0–tlqc) (ng•horas/ml)	AUC (0–inf) (ng•horas/ml)	T1/2
Ejemplo 10	4,0	87,8	1258	1348	11,0

[0080]

Ejemplo experimental 7

Se midió la farmacocinética de pioglitazona después de la administración oral del comprimido obtenido en el Ejemplo 11al ser humano en condiciones de ayunas. Se midió la concentración plasmática antes de la administración y 0,5 horas, 1 horas, 1,5 horas, 2 horas, 3 horas, 4 horas, 6 horas, 8 horas, 10 horas, 12 horas, 24 horas, 36 horas y 48 horas después de la administración, y el área bajo la curva de concentración plasmática-tiempo (AUC) se calculó mediante la fórmula trapezoide. Los resultados se muestran en la Tabla 24.

[0081]

Tabla 24

preparación	Tmax (horas)	Cmax (ng/ml)	AUC (0–tlqc) (ng•horas/ml)	AUC (0–inf) (ng•horas/ml)	T1/2
Ejemplo 11	4,0	46,2	889	1053	16,9

[0082]

Ejemplo experimental 8

Se midió la farmacocinética de pioglitazona después de la administración oral del comprimido obtenido en el Ejemplo 12 al ser humano en condiciones de ayunas. Se midió la concentración plasmática antes de la administración y 0,5 horas, 1 horas, 1,5 horas, 2 horas, 3 horas, 4 horas, 6 horas, 8 horas, 10 horas, 12 horas, 24 horas, 36 horas y 48 horas después de la administración, y el área bajo la curva de concentración plasmática-tiempo (AUC) se calculó mediante la fórmula trapezoide. Los resultados se muestran en la Tabla 25.

[0083]

Tabla 25

preparación	Tmax (horas)	Cmax (ng/ml)	AUC (0–tlqc) (ng•horas/ml)	AUC (0–inf) (ng•horas/ml)	T1/2
Ejemplo 12	5,0	34,1	805	908	13,2

[0084]

Ejemplo experimental 9

Se midió la farmacocinética de pioglitazona después de la administración oral de la solución obtenida en el Ejemplo de referencia 1 al ser humano en condiciones de ayunas. Se midió la concentración plasmática antes de la administración y 0,5 horas, 1 horas, 1,5 horas, 2 horas, 3 horas, 4 horas, 6 horas, 8 horas, 10 horas, 12 horas, 24 horas, 36 horas y 48 horas después de la administración, y el área bajo la curva de concentración plasmática-tiempo (AUC) se calculó mediante la fórmula trapezoide. Los resultados se muestran en la Tabla 26.

[0085]

Tabla 26

preparación	Tmax (horas)	Cmax (ng/ml)	AUC (0–tlqc) (ng • horas/ml)	AUC (0–inf) (ng • horas/ml)	T1/2
Ejemplo de referencia 1	1,0	227,7	1632	1652	5,2

51

[0086]

Ejemplo experimental 10

Se midió la propiedad de disolución de los comprimidos obtenidos en los Ejemplos 13, 14, 15, 16 y 17. Un comprimido se colocó en 900 mL de HCl/KCl buffer (pH 2,0, 37°C), y se realizó la evaluación por el método de paletas USP a 50 rpm. Después de colocar el comprimido, el medio de disolución se muestreó a lo largo del tiempo, se filtró con un filtro no acuoso (0,45 μm), se cuantificó por método de cromatografía de columna líquida de alto rendimiento (HPLC) en las mismas condiciones que las del Ejemplo Experimental 1, y se calculó la tasa de disolución. Los resultados se muestran en la Fig. 6.

[0087]

Ejemplos 18 – 39

En un mortero y de acuerdo con las formulaciones de las Tablas 27–1, 27–2, clorhidrato de pioglitazona (producto pulverizado fino, tamaño de partícula promedio aproximadamente 5 μm), celulosa microcristalina, D–manitol y óxido de polietileno (Poliox varios grados de viscosidad, compañía química Dow) se mezclaron uniformemente, se añadió estearil fumarato de sodio, y la mezcla se mezcló uniformemente para proporcionar gránulos para la formación de comprimidos. Los gránulos se midieron en peso 120 mg y se comprimieron por Autograph (AG–1, Shimadzu Corporation) con un punzón de 7 mmΦ para proporcionar 20 el núcleo de los comprimidos que contiene 1 mg de pioglitazona por comprimido.

[0088]

Ejemplos 40 – 41

En un granulador secador de lecho fluido (MP–01, POWREX), y de acuerdo con la formulación de la Tabla 28, clorhidrato de pioglitazona (producto pulverizado fino, tamaño de partícula promedio aproximadamente 5 μm), celulosa microcristalina, D–manitol (en la Tabla 28, D–manitol–1) y óxido de polietileno (Poliox varios grados de viscosidad, compañía química Dow) se mezclaron uniformemente, y la mezcla se granuló mientras que se pulveriza una solución acuosa de D–manitol (en la Tabla 28, D–manitol–2) e hidroxipropilcelulosa (se añadió solo en el Ejemplo 41) y se secaron en el granulador. Los gránulos obtenidos se tamizaron usando un tamiz 16M para proporcionar un polvo tamizado. Al polvo tamizado se añadió estearil fumarato de sodio, y la mezcla se mezcló a mano en una bolsa de plástico de 10 L para proporcionar gránulos para la formación de comprimidos. Los gránulos se midieron en peso 120 mg y se

comprimieron por Autograph (AG–1, Shimadzu Corporation) con un punzón de 7 mmΦ para proporcionar 20 el núcleo de los comprimidos que contiene 1 mg de pioglitazona por comprimido.

53

[0089]

Tabla 27–1

Aditivo	función	Ejemplo (mg/comprimido)											
		18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	29
óxido de polietileno WSR N–750	polímero formador de gel	84	96	108	–	–	–	–	–	–	–	–	–
óxido de polietileno WSR 205	polímero formador de gel	–	–	–	48	60	84	–	–	–	–	–	–
óxido de polietileno WSR 1105	polímero formador de gel	–	–	–	–	–	–	36	48	72	–	–	–
óxido de polietileno WSR N–12K	polímero formador de gel	–	–	–	–	–	–	–	–	–	30	36	42
clorhidrato de pioglitazona	ingrediente activo	1,1	1,1	1,1	1,1	1,1	1,1	1,1	1,1	1,1	1,1	1,1	1,1
(pioglitazona en forma libre)		(1)	(1)	(1)	(1)	(1)	(1)	(1)	(1)	(1)	(1)	(1)	(1)
celulosa microcristalina	promotor formador de gel	0,28	0,28	0,28	0,28	0,28	0,28	0,28	0,28	0,28	0,28	0,28	0,28
D–manitol	promotor formador de gel	33,42	21,42	9,42	69,42	57,42	33,42	81,42	69,42	45,42	87,42	81,42	75,42
estearil fumarato de sodio	lubricante	1,2	1,2	1,2	1,2	1,2	1,2	1,2	1,2	1,2	1,2	1,2	1,2
Total		120	120	120	120	120	120	120	120	120	120	120	120

[0090]

Tabla 27–2

aditivo	función	Ejemplo (mg/comprimido)									
		30	31	32	33	34	35	36	37	38	39
óxido de polietileno WSR N–12K	polímero formador de gel	54	–	–	–	–	–	–	–	–	–
óxido de polietileno WSR N–60K	polímero formador de gel	–	18	24	30	36	42	–	–	–	–
óxido de polietileno WSR 301	polímero formador de gel	–	–	–	–	–	–	18	24	–	–
óxido de polietileno WSR Coagulante	polímero formador de gel	–	–	–	–	–	–	–	–	18	24
clorhidrato de pioglitazona	ingrediente activo	1,1	1,1	1,1	1,1	1,1	1,1	1,1	1,1	1,1	1,1
(pioglitazona en forma libre)		(1)	(1)	(1)	(1)	(1)	(1)	(1)	(1)	(1)	(1)
celulosa microcristalina	promotor formador de gel	0,28	0,28	0,28	0,28	0,28	0,28	0,28	0,28	0,28	0,28
D–manitol	promotor formador de gel	63,42	99,42	93,42	87,42	81,42	75,42	99,42	93,42	99,42	93,42
estearil fumarato de sodio	lubricante	1,2	1,2	1,2	1,2	1,2	1,2	1,2	1,2	1,2	1,2
Total		120	120	120	120	120	120	120	120	120	120

[0091]

Tabla 28

aditivo	función	Ejemplo (mg/comprimido)	
		40	41
óxido de polietileno WSR 303	polímero formador de gel	18	12
clorhidrato de pioglitazona	ingrediente activo	1,1	1,1
(pioglitazona en forma libre)		(1)	(1)
celulosa microcristalina	promotor formador de gel	0,28	0,28
D–manitol–1	promotor formador de gel	87,42	89,82
D–manitol–2	promotor formador de gel	12	12
hidroxipropilcelulosa	aglutinante	–	3,6
estearil fumarato de sodio	lubricante	1,2	1,2
Total		120	120

[0092]

Ejemplos 42 – 57

En un mortero y de acuerdo con las formulaciones de las Tablas 29–1, 29–2, clorhidrato de pioglitazona (producto pulverizado fino, tamaño de partícula promedio aproximadamente 5 μm), celulosa microcristalina, D–manitol y óxido de polietileno (Poliox varios grados de viscosidad, compañía química Dow) se mezclaron uniformemente, se añadió estearil fumarato de sodio, y la mezcla se mezcló uniformemente para proporcionar gránulos para la formación de comprimidos. Los gránulos se midieron en peso 120 mg y se comprimieron por Autograph (AG–1, Shimadzu Corporation) con un punzón de 7 mmΦ para proporcionar 20 el núcleo de los comprimidos que contiene 1 mg de pioglitazona por comprimido.

[0093]

Tabla 29–1

aditivo	función	Ejemplo (mg/comprimido)											
		42	43	44	45	46	47	48	49	50	51	52	53
óxido de polietileno WSR N–10	polímero formador de gel	–	72	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–
óxido de polietileno WSR N–80	polímero formador de gel	72	–	72	–	–	–	–	–	–	–	–	–
óxido de polietileno WSR N–750	polímero formador de gel	–	–	–	42	36	60	24	60	96	60	48	96
óxido de polietileno WSR N12–K	polímero formador de gel	–	–	–	–	–	12	18	18	18	24	48	–
óxido de polietileno WSR N60–K	polímero formador de gel	–	–	–	12	30	–	–	–	–	–	–	–

óxido de polietileno WSR 301	polímero formador de gel	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	12
óxido de polietileno WSR Coagulante	polímero formador de gel	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–
óxido de polietileno WSR 303	polímero formador de gel	18	24	24	–	–	–	–	–	–	–	–	–
clorhidrato de pioglitazona	ingrediente activo	1,1	1,1	1,1	1,1	1,1	1,1	1,1	1,1	1,1	1,1	1,1	1,1
(pioglitazona en forma libre)		(1)	(1)	(1)	(1)	(1)	(1)	(1)	(1)	(1)	(1)	(1)	(1)
celulosa microcristalina	promotor formador de gel	0,28	0,28	0,28	0,28	0,28	0,28	0,28	0,28	0,28	0,28	0,28	0,28
D–manitol	promotor formador de gel	27,42	21,42	21,42	63,42	51,42	45,42	75,42	39,42	3,42	33,42	21,42	9,42
estearil fumarato de sodio	lubricante	1,2	1,2	1,2	1,2	1,2	1,2	1,2	1,2	1,2	1,2	1,2	1,2
Total		120	120	120	120	120	120	120	120	120	120	120	120

[0094]

Tabla 29–2

aditivo	función	Ejemplo (mg/comprimido)			
		54	55	56	57
óxido de polietileno WSR N–80	polímero formador de gel	–	12	–	–
óxido de polietileno WSR N–750	polímero formador de gel	–	–	–	36
óxido de polietileno WSR 205	polímero formador de gel	84	–	60	–
óxido de polietileno WSR N60–K	polímero formador de gel	–	–	–	18
óxido de polietileno WSR 301	polímero formador de gel	12	18	–	–
óxido de polietileno WSR 303	polímero formador de gel	–	–	12	–
clorhidrato de pioglitazona	ingrediente activo	1,1	1,1	1,1	1,1
(pioglitazona en forma libre)		(1)	(1)	(1)	(1)
celulosa microcristalina	promotor formador de gel	0,28	0,28	0,28	0,28
D–manitol	promotor formador de gel	21,42	87,42	45,42	63,42
estearil fumarato de sodio	lubricante	1,2	1,2	1,2	1,2
Total		120	120	120	120

[0095]

Ejemplos comparativos 2 – 14

En un mortero y de acuerdo con las formulaciones de las Tablas 30–1, 30–2, clorhidrato de pioglitazona (producto pulverizado fino, tamaño de partícula promedio aproximadamente 5 μm), celulosa microcristalina, D–manitol y óxido de polietileno (Poliox varios grados de viscosidad, compañía química Dow) se mezclaron uniformemente, se añadió estearil fumarato de sodio, y la mezcla se mezcló uniformemente para proporcionar gránulos para la formación de comprimidos. Los gránulos se midieron en peso 120 mg y se comprimieron por Autograph (AG–1, Shimadzu Corporation) con un punzón de 7 mmΦ para proporcionar 20 el núcleo de los comprimidos que contiene 1 mg de pioglitazona por comprimido.

[0096]

Ejemplos comparativos 15 – 16

En un granulador secador de lecho fluido (MP–01, POWREX), y de acuerdo con la formulación de la Tabla 31, clorhidrato de pioglitazona (producto pulverizado fino, tamaño de partícula promedio aproximadamente 5 μm), celulosa microcristalina, D–manitol (en la Tabla 31, D–manitol–1) y óxido de polietileno (Poliox varios grados de viscosidad, compañía química Dow) se mezclaron uniformemente, y la mezcla se granuló mientras que se pulveriza una solución de D–manitol (en la Tabla 31, D–manitol–2) y se secaron en el granulador. Los gránulos obtenidos se tamizaron usando un tamiz 16M para proporcionar un polvo tamizado. Al polvo tamizado se añadió estearil fumarato de sodio, y la mezcla se mezcló a mano en una bolsa de plástico de 10 L para proporcionar gránulos para la formación de comprimidos. Los gránulos se midieron en peso 120 mg y se comprimieron por Autograph (AG–1, Shimadzu Corporation) con un punzón de 7 mmΦ para proporcionar 20 el núcleo de los comprimidos que contiene 1 mg de pioglitazona por comprimido.

[0097]

Tabla 30–1

aditivo	función	Ejemplo comparativo (mg/comprimido)							
		2	3	4	5	6	7	8	9

óxido de polietileno WSR N–10	polímero formador de gel	84	96	–	–	–	–	–	–
óxido de polietileno WSR N–80	polímero formador de gel	–	–	72	84	–	–	–	–
óxido de polietileno WSR N–750	polímero formador de gel	–	–	–	–	60	72	–	–
óxido de polietileno WSR 205	polímero formador de gel	–	–	–	–	–	–	108	–
óxido de polietileno WSR 1105	polímero formador de gel	–	–	–	–	–	–	–	96
clorhidrato de pioglitazona	ingrediente activo	1,1	1,1	1,1	1,1	1,1	1,1	1,1	1,1
(pioglitazona en forma libre)		(1)	(1)	(1)	(1)	(1)	(1)	(1)	(1)
celulosa microcristalina	promotor formador de gel	0,28	0,28	0,28	0,28	0,28	0,28	0,28	0,28
D–manitol	promotor formador de gel	33,42	21,42	45,42	33,42	57,42	45,42	9,42	21,42
estearil fumarato de sodio	lubricante	1,2	1,2	1,2	1,2	1,2	1,2	1,2	1,2
Total		120	120	120	120	120	120	120	120

[0098]

Tabla 30–2

aditivo	función	Ejemplo comparativo (mg/comprimido)				
		10	11	12	13	14
óxido de polietileno WSR 301	polímero formador de gel	6	12	–	–	–
óxido de polietileno WSR Coagulante	polímero formador de gel	–	–	6	12	36
clorhidrato de pioglitazona	ingrediente activo	1,1	1,1	1,1	1,1	1,1
(pioglitazona en forma libre)		(1)	(1)	(1)	(1)	(1)
celulosa microcristalina	promotor formador de gel	0,28	0,28	0,28	0,28	0,28
D–manitol	promotor formador de gel	111,42	105,42	111,42	105,42	81,42
estearil fumarato de sodio	lubricante	1,2	1,2	1,2	1,2	1,2
Total		120	120	120	120	120

[0099]

Tabla 31

aditivo	función	Ejemplo

		comparativo (mg/comprimido)	
		15	16
óxido de polietileno WSR 303	polímero formador de gel	6	12
clorhidrato de pioglitazona	ingrediente activo	1,1	1,1
(pioglitazona en forma libre)		(1)	(1)
celulosa microcristalina	promotor formador de gel	0,28	0,28
D–manitol–1	promotor formador de gel	99,42	93,42
D–manitol–2	promotor formador de gel	12	12
estearil fumarato de sodio	lubricante	1,2	1,2
Total		120	120

[0100]

Ejemplos comparativos 17 – 30

En un mortero y de acuerdo con las formulaciones de las Tablas 32–1, 32–2, clorhidrato de pioglitazona (producto pulverizado fino tamaño de partícula promedio aproximadamente 5 μm), celulosa microcristalina, D–manitol y óxido de polietileno (Poliox varios grados de viscosidad, compañía química Dow) se mezclaron uniformemente, se añadió estearil fumarato de sodio, y la mezcla se mezcló

uniformemente para proporcionar gránulos para la formación de comprimidos. Los gránulos se midieron en peso 120 mg y se comprimieron por Autograph (AG–1, Shimadzu Corporation) con un punzón de 7 mmΦ para proporcionar 20 el núcleo de los comprimidos que contiene 1 mg de pioglitazona por comprimido.

[0101]

Tabla 32–1

aditivo	función	Ejemplo comparativo (mg/comprimido)							
		17	18	19	20	21	22	23	24
óxido de polietileno WSR N–10	polímero formador de gel	84	–	84	–	–	–	–	–
óxido de polietileno WSR N–80	polímero formador de gel	–	72	–	72	–	–	–	72
óxido de polietileno WSR N–750	polímero formador de gel	–	–	–	–	24	36	24	–
óxido de polietileno WSR 205	polímero formador de gel	–	–	–	–	–	–	–	–
óxido de polietileno WSR N12–K	polímero formador de gel	–	–	–	–	–	–	6	–
óxido de polietileno WSR N60–K	polímero formador de gel	–	–	–	–	–	–	–	–
óxido de polietileno WSR 301	polímero	–	–	–	–	–	6	–	–

	formador de gel								
óxido de polietileno WSR Coagulante	polímero formador de gel	–	–	–	–	6	–	–	36
óxido de polietileno WSR 303	polímero formador de gel	6	6	12	12	–	–	–	–
clorhidrato de pioglitazona	ingrediente activo	1,1	1,1	1,1	1,1	1,1	1,1	1,1	1,1
(pioglitazona en forma libre)		(1)	(1)	(1)	(1)	(1)	(1)	(1)	(1)
celulosa microcristalina	promotor formador de gel	0,28	0,28	0,28	0,28	0,28	0,28	0,28	0,28
D–manitol	promotor formador de gel	27,42	39,42	21,42	33,42	87,42	75,42	87,42	9,42
estearil fumarato de sodio	lubricante	1,2	1,2	1,2	1,2	1,2	1,2	1,2	1,2
Total		120	120	120	120	120	120	120	120

[0102]

Tabla 32–2

aditivo	función	Ejemplo comparativo (mg/comprimido)					
		25	26	27	28	29	30
óxido de polietileno WSR N–80	polímero formador de gel	–	–	60	–	–	–
óxido de polietileno WSR 205	polímero formador de gel	60	36	–	36	36	36
óxido de polietileno WSR N60–K	polímero formador de gel	–	–	–	–	48	42
óxido de polietileno WSR 301	polímero formador de gel	–	–	12	30	–	–
óxido de polietileno WSR Coagulante	polímero formador de gel	–	30	–	–	–	–
óxido de polietileno WSR 303	polímero formador de gel	24	–	–	–	–	–
clorhidrato de pioglitazona	ingrediente activo	1,1	1,1	1,1	1,1	1,1	1,1
(pioglitazona en forma libre)		(1)	(1)	(1)	(1)	(1)	(1)
celulosa microcristalina	promotor formador de gel	0,28	0,28	0,28	0,28	0,28	0,28

D–manitol	promotor formador de gel	33,42	51,42	45,42	51,42	33,42	39,42
estearil fumarato de sodio	lubricante	1,2	1,2	1,2	1,2	1,2	1,2
Total		120	120	120	120	120	120

[0103]

Ejemplo experimental 11

Se midió la propiedad de disolución de los comprimidos obtenidos en los Ejemplos 18 – 57. Un comprimido se colocó en 900 mL de buffer de KCl/HCl pH 2,0, y se realizó la evaluación por el método de paletas USP a 50 rpm, 37°C. Después de colocar el comprimido, el medio de disolución se muestreó a lo largo del tiempo, se filtró con un filtro no acuoso (0,45 μm), se cuantificó por método de cromatografía de columna líquida de alto rendimiento (HPLC) en las mismas condiciones que las del Ejemplo Experimental 1, y se calculó la tasa de disolución. Los resultados se muestran en las Tablas 35–1 a 35–5.

Sobre la base de los resultados mencionados anteriormente, la relación entre "el peso molecular promedio ponderado de óxido de polietileno (PEO) x 1/10000" y "su contenido (%) en la preparación", y se analizaron los criterios de la relación de disolución de pioglitazona de "25–58% de promedio en el punto de tiempo de 2 horas, 60–100% de promedio en el punto de tiempo de 4 horas, y 80–110% de promedio en el punto de tiempo de 6 horas" y los resultados se muestran en la Fig. 7, 8.

En la Fig. 7, cada gráfico muestra la relación entre el "peso molecular promedio ponderado de PEO x 1/10000" y "peso molecular promedio ponderado de PEO x 1/10000 × contenido (%) de PEO en la preparación" en los Ejemplos y los Ejemplos comparativos usando una clase de PEO, donde el círculo blanco significa que cumple los criterios mencionados anteriormente, triángulo significa que generalmente cumple los criterios mencionados anteriormente, y el círculo negro significa que no cumple los criterios mencionados anteriormente.

Los resultados mencionados anteriormente revelan que un rango preferible de la relación entre el "peso molecular promedio ponderado de PEO x 1/10000" y "contenido (%) de PEO en la preparación", que es capaz de cumplir los criterios, se puede mostrar por la siguiente fórmula de cálculo.

[0104]

Tabla 33

rango	preferible	más preferible	aún más preferible	más preferible aún
límite superior	y=14,5x+5410	y=14,5x+4970	y=14,5x+4530	y=14,5x+4090
límite inferior	y=7x+1500	y=7x+1545	y=7x+1590	y=7x+1600

x: peso molecular promedio ponderado de PEO x 1/10000

y: peso molecular promedio ponderado de PEO x 1/10000 × contenido (%) de PEO en la preparación

[0105]

En la Fig. 8, cada gráfico muestra a relación entre el "peso molecular promedio ponderado de PEO de peso molecular alto x 1/10000" y "peso molecular promedio ponderado de PEO de peso molecular alto x 1/10000 × contenido (%) de PEO de peso molecular alto en la preparación" en los Ejemplos y Ejemplos comparativos que usan dos clases de PEO que tienen diferentes pesos molculares, donde círculo blanco significa que cumple los criterios mencionados anteriormente, triángulo significa que generalmente cumple los criterios mencionados anteriormente, y el círculo negro significa que no cumple los criterios mencionados anteriormente. El "PEO de peso molecular alto" se refiere al PEO usado, que tiene un peso molecular promedio más alto.

Los resultados mencionados anteriormente revelan que un rango preferible de la relación entre "peso molecular promedio ponderado de PEO de peso molecular alto x 1/10000" y "contenido (%) de PEO de peso molecular alto en la preparación", que es capaz de cumplir los criterios, se puede mostrar por la siguiente fórmula de cálculo.

[0106]

Tabla 34

rango	preferible	más preferible	aún más preferible	más preferible aún
límite superior	y=17x+7700	y=17x+6400	y=17x+5100	y=17x+3500
límite inferior	y=14x–300	y=14x–100	y=14x+90	y=14x+270

x: peso molecular promedio ponderado de PEO de peso molecular alto x 1/10000

y: peso molecular promedio ponderado de alto peso molecularPEO x 1/10000 × contenido (%) de PEO de peso molecular alto en la preparación

[0107]

Ejemplo experimental 12

Se midió la propiedad de disolución de los comprimidos obtenidos en los Ejemplos comparativos 2 – 30. Un comprimido se colocó en 900 mL de buffer de cloruro de potasio 0,3 M (pH 2,0), y se realizó la evaluación por el método de paletas USP a 50 rpm, 37°C. Después de colocar el comprimido, el medio de disolución se muestreó a lo largo del tiempo, se filtró con un filtro no acuoso (0,45 μm), se cuantificó por método de cromatografía de columna líquida de alto rendimiento (HPLC) en las condiciones similares a las del Ejemplo Experimental 1,

y se calculó la tasa de disolución. Los resultados se muestran en las Tablas 36–1 a 36–5.

[0108]

Tabla 35–1

Tiempo	Ejemplo												rango
(min)	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	29	objeto
120	57	43	33	51	48	35	56	47	34	54	42	38	25–58%
240	93	90	72	94	86	73	96	87	69	97	86	77	60–100%
360	99	101	100	100	99	98	99	100	94	100	101	99	80–110%

[0109]

Tabla 35–2

Tiempo	Ejemplo										rango objeto
(min)	30	31	32	33	34	35	36	37	38	39	
120	34	54	41	34	30	31	43	37	49	35	25–58%
240	67	96	84	71	63	60	72	60	82	63	60–100%
360	93	101	99	96	89	87	92	81	100	88	80–110%

[0110]

Tabla 35–3

Tiempo (min)	Ejemplo		rango objeto
	40	41	
120	43	51	25–58%
240	63	76	60–100%
360	84	90	80–110%

[0111]

Tabla 35–4

Tiempo	Ejemplo												rango
(min)	42	43	44	45	46	47	48	49	50	51	52	53	objeto
120	51	45	34	56	33	44	53	51	32	37	29	33	25–58%
240	94	81	69	97	68	87	98	91	70	75	62	70	60–100%
360	100	99	96	102	96	99	100	101	95	100	89	97	80–110%

[0112]

Tabla 35–5

Tiempo	Ejemplo	rango objeto

(min)	54	55	56	57	
120	35	31	30	43	25–58%
240	71	62	61	85	60–100%
360	95	88	88	99	80–110%

[0113]

Tabla 36–1

Tiempo (min)	Ejemplo comparativo								rango objeto
	2	3	4	5	6	7	8	9	
120	100	101	100	100	70	61	25	25	25–58%
240	99	99	99	99	99	99	55	51	60–100%
360	97	97	98	95	99	100	84	79	80–110%

[0114]

Tabla 36–2

Tiempo (min)	Ejemplo comparativo					rango objeto
	10	11	12	13	14	
120	100	92	99	81	29	25–58%
240	100	100	99	99	51	60–100%
360	99	100	99	100	71	80–110%

[0115]

Tabla 36–3

Tiempo (min)	Ejemplo comparativo		rango objeto
	15	16	
120	100	66	25–58%
240	99	89	60–100%
360	99	96	80–110%

[0116]

Tabla 36–4

Tiempo (min)	Ejemplo comparativo								rango objeto
	17	18	19	20	21	22	23	24	
120	102	99	99	82	90	71	97	28	25–58%
240	103	98	100	100	100	100	101	56	60–100%
360	102	97	100	98	99	100	100	82	80–110%

[0117]

Tabla 36–5

Tiempo	Ejemplo comparativo						rango objeto
(min)	25	26	27	28	29	30	
120	25	24	95	24	22	25	25–58%
240	45	47	101	45	45	48	60–100%
360	67	68	101	66	67	70	80–110%

APLICABILIDAD INDUSTRIAL

[0118]

La preparación de liberación sostenida que contiene pioglitazona o una sal de esta de la presente invención tiene las siguientes características y es útil en el campo farmacéutico. (1) Se puede realizar la liberación sostenida de un medicamento; aun si la dosis es baja, se puede producir eficacia estable, debido a que el medicamento se libera de manera sostenida. (2) La concentración de fármaco máxima (de aquí en adelante algunas veces indicada como Cmax) se puede controlar (por ejemplo, se puede suprimir menos que la preparación de liberación inmediata). (3) Cuando se combina con el área debajo de la curva de concentración plasmática-tiempo (de aquí en adelante algunas veces indicada como AUC) equivalente a la de la preparación de liberación inmediata, se puede producir suficiente eficacia. (4) Se espera proporcionar una preparación capaz de estimulación física permanente debido a la ingestión (no susceptible a la estimulación por ingestión).

[0119]

Esta solicitud se basa en la solicitud de patente No. 2011–232302 presentada en Japón, cuyos contenidos se incorporan por completo en la presente.

72

REIVINDICACIONES MODIFICADAS

1. Una preparación de liberación sostenida caracterizada porque comprende pioglitazona o una sal de esta, óxido de polietileno y un promotor formador de gel, en donde el contenido de pioglitazona o una sal de la misma es 0.05-20 % en peso en la preparación de la pioglitazona, el contenido de óxido de polietileno es 5-90 % en peso en la preparación, y el contenido del promotor formador de gel es 2.5-80 % en peso en la preparación.

2. La preparación de liberación sostenida de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizada porque el óxido de polietileno está
i) contenido de modo que el producto del peso molecular promedio ponderado x 1/10000 y el contenido (%) de óxido de polietileno en la prelación es de (7×M+1500) a (14,5×M+5410), donde M muestra un valor calculado por un peso molecular promedio ponderado de óxido de polietileno x 1/10000 cuando se usa una clase de óxido de polietileno; o
ii) contenido de modo que el producto del peso molecular promedio ponderado x 1/10000 y el contenido (%) de óxido de polietileno que tiene el peso molecular promedio más alto en la preparación es de (14×M–300) a (17×M+7700), donde M muestra un valor calculado por un peso molecular promedio ponderado de óxido de polietileno que tiene el peso molecular promedio más alto entre los óxidos de polietileno usados x 1/10000 cuando se usan dos más clases de óxidos de polietileno que tienen diferentes pesos moleculares promedio.

3. La preparación de liberación sostenida de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizada porque el óxido de polietileno tiene un peso molecular promedio ponderado no menor de 1.000.000 y menor de 4.000.000, y está contenido en una relación de 50 – 80% en peso de la preparación.

4. La preparación de liberación sostenida de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizada porque el óxido de polietileno tiene un peso molecular promedio ponderado no menor de 4.000.000 y no mayor de 10.000.000, y está contenido en una relación de 5 – 70% en peso de la preparación.

5. La preparación de liberación sostenida de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, caracterizada porque el promotor formador de gel es una base hidrofílica soluble en agua o base hidrofílica insoluble en agua

6. La preparación de liberación sostenida de acuerdo con la reivindicación 5, caracterizada porque la base hidrofílica soluble en agua es una clase de o una combinación de dos o más clases seleccionadas de lactosa, glucosa, manitol y trehalosa, y la base hidrofílica insoluble en agua es una clase o combinación de dos o más clases seleccionadas de, almidón de almidón parcialmente pregelatinizado, crospovidona, celulosa cristalina, carmelosa sódica y carmelosa.

7. La preparación de liberación sostenida de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7 que comprende 0.1 – 8 mg de pioglitazona o una sal de pioglitazona correspondiente a 0.1 – 8 mg como pioglitazona.

8. La preparación de liberación sostenida de acuerdo con la reivindicación 8 que comprende 0.1 mg, 0.3 mg, 0.5 mg, 0.8 mg, 2.8 mg o 5.2 mg de pioglitazona o una sala correspondiente a 0.1 mg, 0.3 mg, 0.5 mg, 0.8 mg, 2.8 mg o 5.2 mg como pioglitazona.

9. La preparación de liberación sostenida de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8 en donde la pioglitazona o la sal de la misma es hidrocloruro de pioglitazona.

10. La preparación de liberación sostenida de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, caracterizada porque es un comprimido.

11. La preparación de liberación sostenida de acuerdo con la reivindicación 10, caracterizada porque tiene un peso de comprimido de 60 – 600 mg.

12. La preparación de liberación sostenida de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, caracterizada porque la pioglitazona o una sal de esta tiene un tamaño de partícula promedio de 1 a 25 μm.

13. La preparación de liberación sostenida de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12 en donde la pioglitazona o la sal de la misma es hidrocloruro de pioglitazona, el promotor formador de gel consiste en celulosa microcristalina y D-manitol, y el hidrocloruro de pioglitazona tiene un tamaño de partícula promedio de 2 a 10 μm.

74

Resumen

Se proporciona una preparación de liberación sostenida que contiene pioglitazona o una sal de esta como un ingrediente activo y que muestra superior sostenibilidad. Una preparación de liberación sostenida que contiene pioglitazona o una sal de esta, que muestra una relación de disolución de pioglitazona de 25–58% promedio en el punto de tiempo de 2 horas, y 60–100% de promedio en el punto de tiempo de 4 horas, en una prueba de disolución de acuerdo con el método de paletas USP de 50 rpm y usando buffer de KCl/HCl pH 2,0 a 37°C como una solución de ensayo.

FIG. 1

Perfiles de disolución de comprimidos de liberación sostenida de pioglitazona

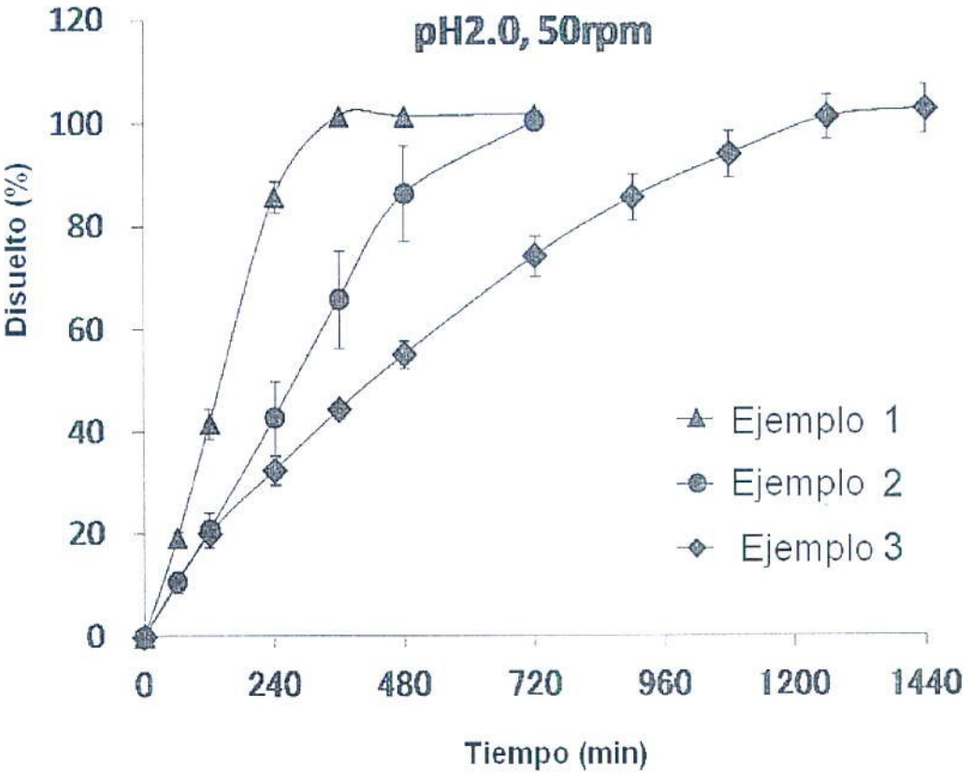
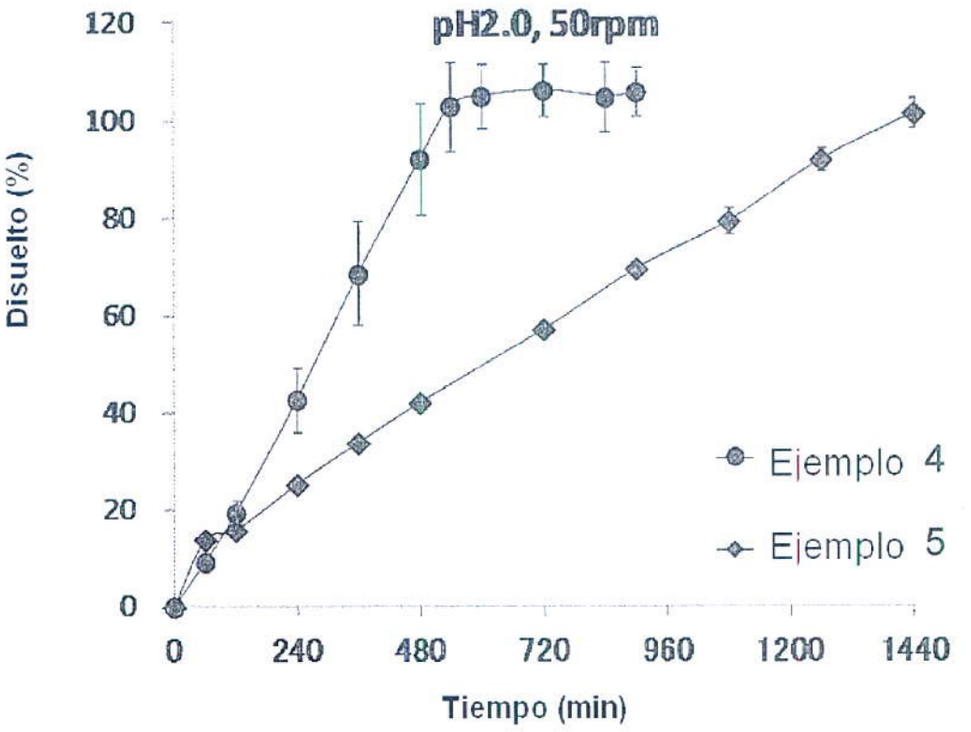


FIG. 2

Perfiles de disolución de comprimidos de liberación sostenida de pioglitazona



77

FIG. 3

Perfiles de concentración plasmática de pioglitazona después de la administración de comprimidos de liberación sostenida de 1 mg de pioglitazona en condiciones de ayuno

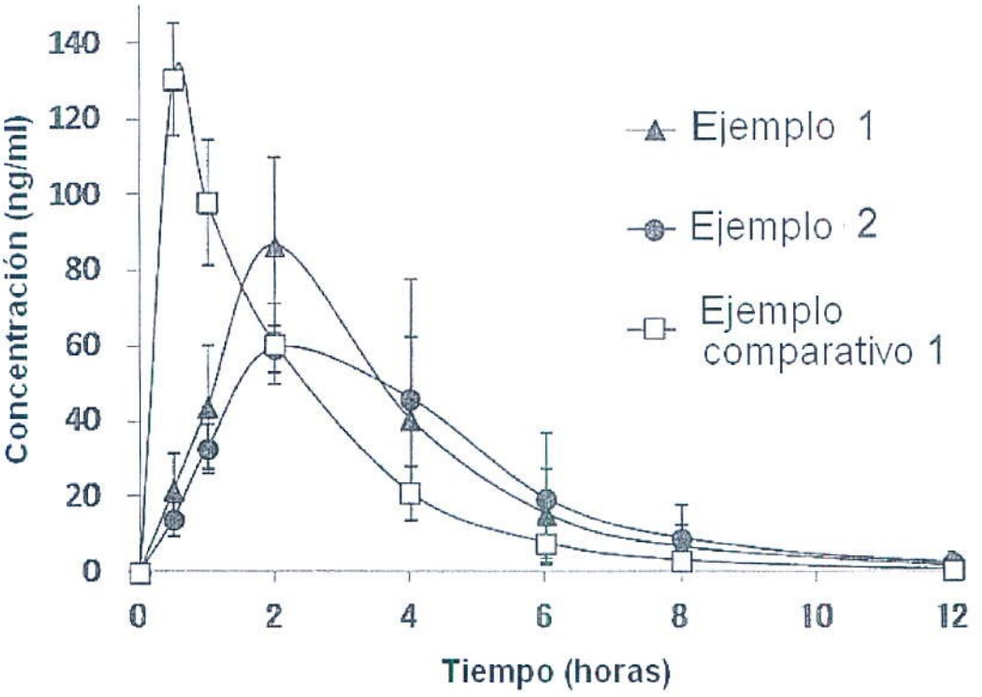


FIG. 4

Perfiles de concentración plasmática de pioglitazona después de la administración de comprimidos de liberación sostenida de 1 mg de pioglitazona en condiciones de alimentación

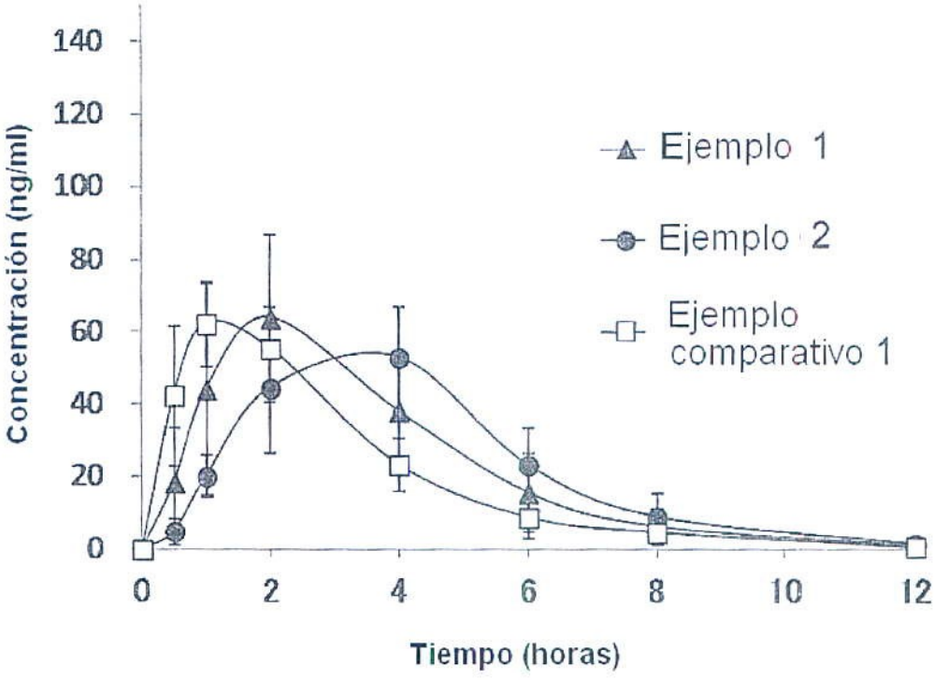
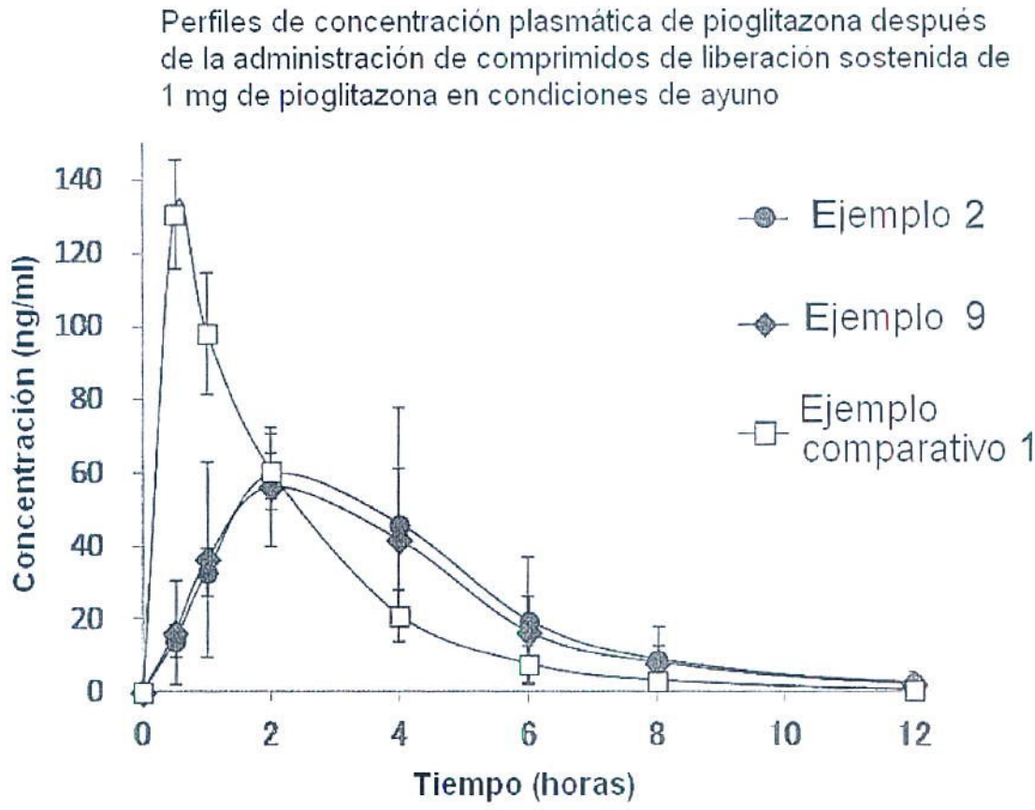


FIG. 5


Perfiles de concentración plasmática de pioglitazona después de la administración de comprimidos de liberación sostenida de 1 mg de pioglitazona en condiciones de ayuno
Concentración (ng/ml)
140
120
100
80
60
40
20
0
0
2
4
6
8
10
12
Tiempo (horas)
Ejemplo 2
Ejemplo 9
Ejemplo comparativo 1

80

FIG. 6

Perfiles de disolución de varias dosis de comprimidos de liberación sostenida de pioglitazona

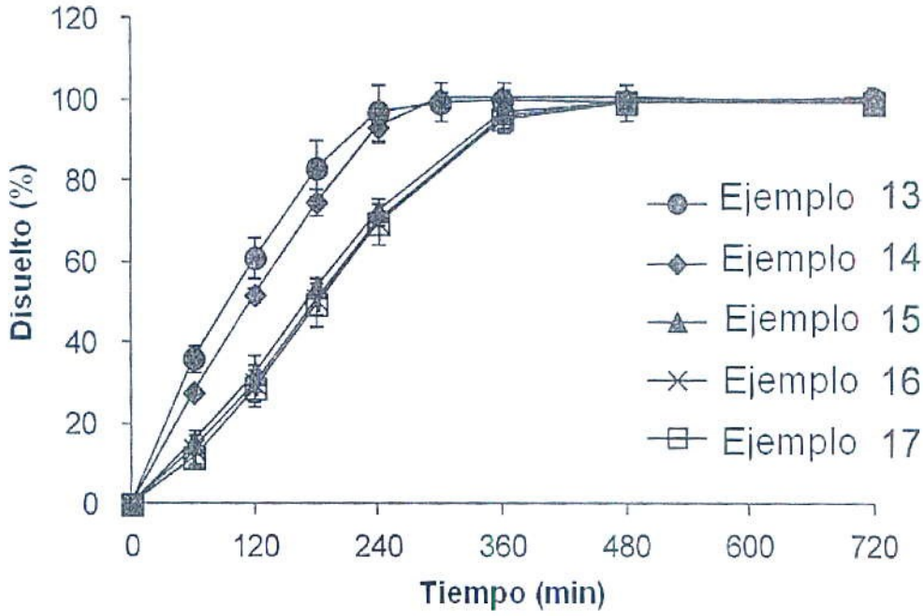
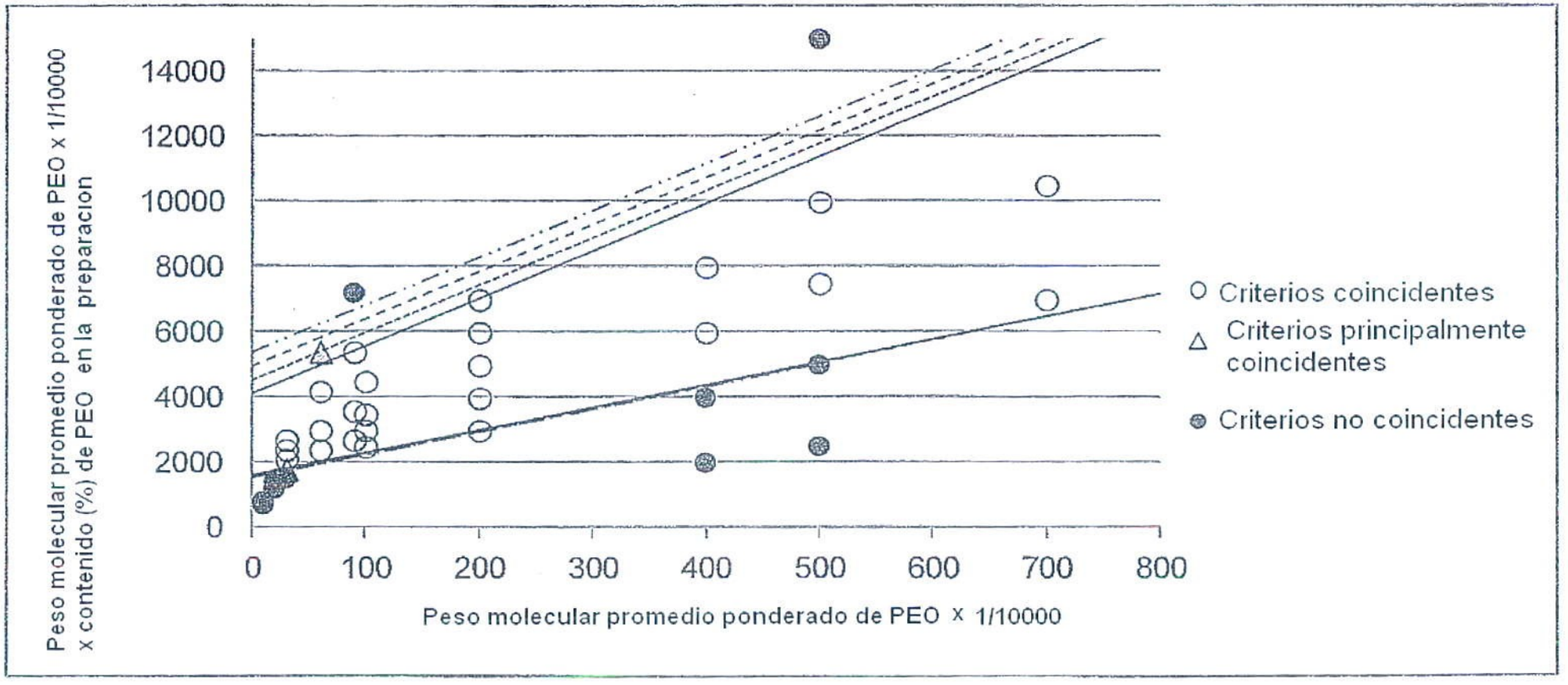
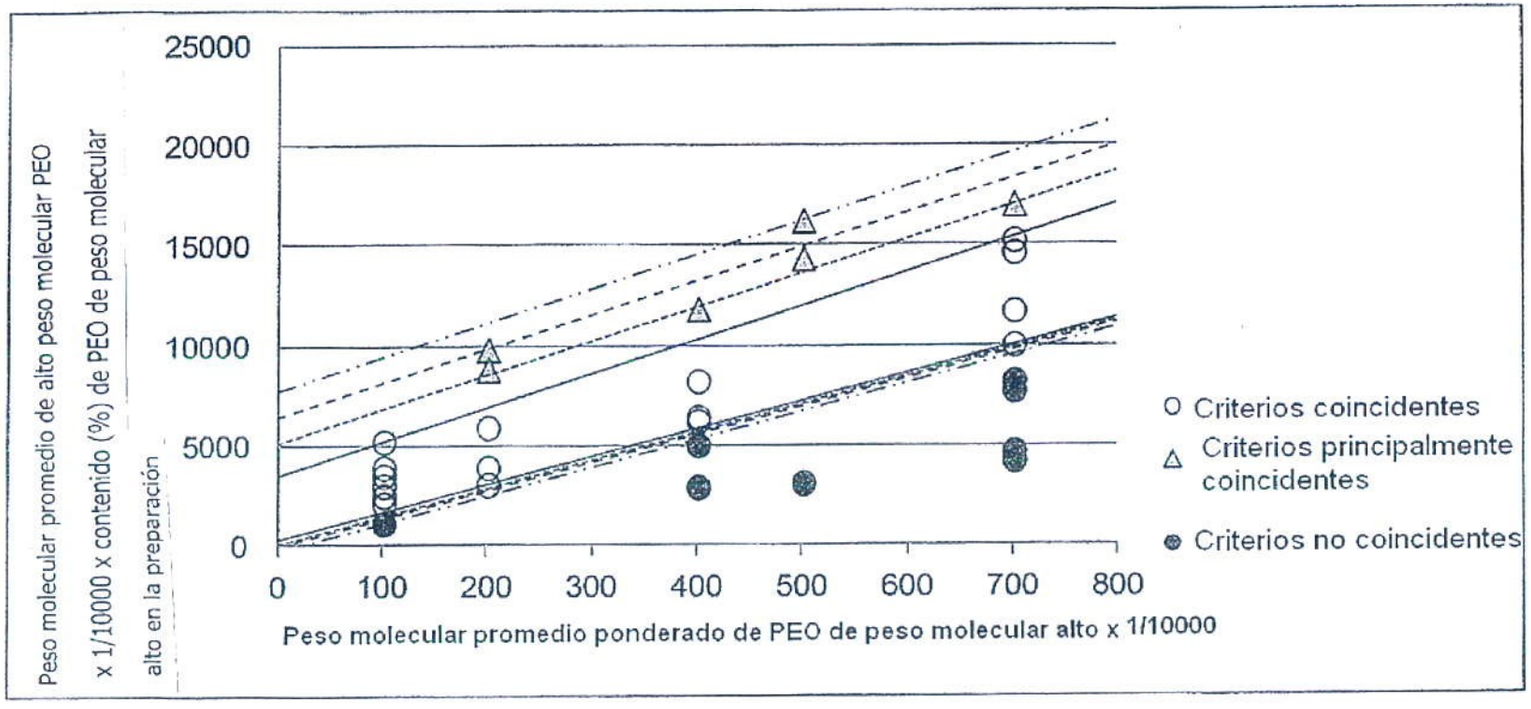


FIG. 7


Peso molecular promedio ponderado de PEO x 1/10000 x contenido (%) de PEO en la preparacion
14000
12000
10000
8000
6000
4000
2000
0
0
100
200
300
400
500
600
700
800
Peso molecular promedio ponderado de PEO x 1/10000
Criterios coincidentes
Criterios principalmente coincidentes
Criterios no coincidentes

82

FIG. 8



CPT\CPT\ID-420084\WPC14656

REIVINDICACIONES APLICACION DIVISIONAL

1. Una preparación de liberación sostenida caracterizada porque comprende pioglitazona o una sal de esta, óxido de polietileno y un promotor formador de gel, en donde el contenido de pioglitazona o una sal de la misma es 0.05-20 % en peso en la preparación de la pioglitazona, el contenido del promotor formador de gel es 2.5-80 % en peso en la preparación, y el óxido de polietileno está:
i) contenido de modo que el producto del peso molecular promedio ponderado x 1/10000 y el contenido (%) de óxido de polietileno en la prelación es de (7×M+1500) a (14,5×M+5410), donde M muestra un valor calculado por un peso molecular promedio ponderado de óxido de polietileno x 1/10000 cuando se usa una clase de óxido de polietileno; o
ii) contenido de modo que el producto del peso molecular promedio ponderado x 1/10000 y el contenido (%) de óxido de polietileno que tiene el peso molecular promedio más alto en la preparación es de (14×M–300) a (17×M+7700), donde M muestra un valor calculado por un peso molecular promedio ponderado de óxido de polietileno que tiene el peso molecular promedio más alto entre los óxidos de polietileno usados x 1/10000 cuando se usan dos más clases de óxidos de polietileno que tienen diferentes pesos moleculares promedio.

2. La preparación de liberación sostenida de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizada porque el promotor formador de gel es una base hidrofílica soluble en agua o base hidrofílica insoluble en agua

3. La preparación de liberación sostenida de acuerdo con la reivindicación 2, caracterizada porque la base hidrofílica soluble en agua es una clase de o una combinación de dos o más clases seleccionadas de lactosa, glucosa, manitol y trehalosa, y la base hidrofílica insoluble en agua es una clase o combinación de dos o más clases seleccionadas de, almidón de almidón parcialmente pregelatinizado, crospovidona, celulosa cristalina, carmelosa sódica y carmelosa.

4. La preparación de liberación sostenida de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 que comprende 0.1 – 8 mg de pioglitazona o una sal de pioglitazona correspondiente a 0.1 – 8 mg como pioglitazona.

5. La preparación de liberación sostenida de acuerdo con la reivindicación 4 que comprende 0.1 mg, 0.3 mg, 0.5 mg, 0.8 mg, 2.8 mg o 5.2 mg de pioglitazona o una sala correspondiente a 0.1 mg, 0.3 mg, 0.5 mg, 0.8 mg, 2.8 mg o 5.2 mg como pioglitazona.

6. La preparación de liberación sostenida de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5 en donde la pioglitazona o la sal de la misma es hidrocloruro de pioglitazona.

7. La preparación de liberación sostenida de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, caracterizada porque es un comprimido.

8. La preparación de liberación sostenida de acuerdo con la reivindicación 7, caracterizada porque tiene un peso de comprimido de 60 – 600 mg.

9. La preparación de liberación sostenida de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, caracterizada porque la pioglitazona o una sal de esta tiene un tamaño de partícula promedio de 1 a 25 μm.

10. La preparación de liberación sostenida de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9 en donde la pioglitazona o la sal de la misma es hidrocloruro de pioglitazona, el promotor formador de gel consiste en celulosa microcristalina y D-manitol, y el hidrocloruro de pioglitazona tiene un tamaño de partícula promedio de 2 a 10 μm.

REIVINDICACIONES APLICACION DIVISIONAL

1. Una preparación de liberación sostenida caracterizada porque comprende pioglitazona o una sal de esta, óxido de polietileno y un promotor formador de gel, en donde el contenido de pioglitazona o una sal de la misma es 0.05-20 % en peso en la preparación de la pioglitazona, el contenido del promotor formador de gel es 2.5-80 % en peso en la preparación, y el óxido de polietileno está:
i) contenido de modo que el producto del peso molecular promedio ponderado x 1/10000 y el contenido (%) de óxido de polietileno en la prelación es de (7×M+1500) a (14,5×M+5410), donde M muestra un valor calculado por un peso molecular promedio ponderado de óxido de polietileno x 1/10000 cuando se usa una clase de óxido de polietileno; o
ii) contenido de modo que el producto del peso molecular promedio ponderado x 1/10000 y el contenido (%) de óxido de polietileno que tiene el peso molecular promedio más alto en la preparación es de (14×M–300) a (17×M+7700), donde M muestra un valor calculado por un peso molecular promedio ponderado de óxido de polietileno que tiene el peso molecular promedio más alto entre los óxidos de polietileno usados x 1/10000 cuando se usan dos más clases de óxidos de polietileno que tienen diferentes pesos moleculares promedio.

2. La preparación de liberación sostenida de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizada porque el promotor formador de gel es una base hidrofílica soluble en agua o base hidrofílica insoluble en agua

3. La preparación de liberación sostenida de acuerdo con la reivindicación 2, caracterizada porque la base hidrofílica soluble en agua es una clase de o una combinación de dos o más clases seleccionadas de lactosa, glucosa, manitol y trehalosa, y la base hidrofílica insoluble en agua es una clase o combinación de dos o más clases seleccionadas de, almidón de almidón parcialmente pregelatinizado, crospovidona, celulosa cristalina, carmelosa sódica y carmelosa.

4. La preparación de liberación sostenida de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 que comprende 0.1 – 8 mg de pioglitazona o una sal de pioglitazona correspondiente a 0.1 – 8 mg como pioglitazona.

5. La preparación de liberación sostenida de acuerdo con la reivindicación 4 que comprende 0.1 mg, 0.3 mg, 0.5 mg, 0.8 mg, 2.8 mg o 5.2 mg de pioglitazona o una sala correspondiente a 0.1 mg, 0.3 mg, 0.5 mg, 0.8 mg, 2.8 mg o 5.2 mg como pioglitazona.

6. La preparación de liberación sostenida de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5 en donde la pioglitazona o la sal de la misma es hidrocloruro de pioglitazona.

7. La preparación de liberación sostenida de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, caracterizada porque es un comprimido.

8. La preparación de liberación sostenida de acuerdo con la reivindicación 7, caracterizada porque tiene un peso de comprimido de 60 – 600 mg.

9. La preparación de liberación sostenida de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, caracterizada porque la pioglitazona o una sal de esta tiene un tamaño de partícula promedio de 1 a 25 μm.

10. La preparación de liberación sostenida de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9 en donde la pioglitazona o la sal de la misma es hidrocloruro de pioglitazona, el promotor formador de gel consiste en celulosa microcristalina y D-manitol, y el hidrocloruro de pioglitazona tiene un tamaño de partícula promedio de 2 a 10 μm.

87

CAVELIER
ABOGADOS
EDIFICIO SISKI
CARRERA 4a N° 72-35
BOGOTA, 8 – COLOMBIA

REPRESENTACION

REPRESENTATION

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

TAKEDA PHARMACEUTICAL COMPANY LIMITED

domiciliado(s) en/of 1-1, Doshomachi 4-chome, Chuo-ku, Osaka, Japón

Por el presente otorgamos poder a LUZ CLEMENCIA DE PAEZ, TPA. 23.555, JORGE CHAVARRO ARISTIZABAL, TPA. 40.119, OSCAR CORREA BARBOSA, TPA. 71.027, y EDNA DARMELY SARMIENTO CHARRY, TPA. 65.794, domiciliados en la Carrera 4ª. No. 72-35, Bogotá, Colombia, el primero como principal y los demás como suplentes, en su orden, como nuestra representante en todos los asuntos de Propiedad Industrial e Intelectual, con facultad para recibir notificaciones y nombrar apoderados judiciales o extrajudiciales.

La representante también podrá, con las mismas facultades arriba indicadas, ante cualesquiera entidades o personas, ejerzan o no jurisdicción, autoridades administrativas o jurisdiccionales, tribunales de arbitramento, en asuntos de naturaleza civil, comercial, penal, constitucional, competencia, competencia desleal, administrativa, contencioso administrativa, protección del consumidor, variedades vegetales, nombres de dominio, oposiciones u observaciones, cancelación administrativa y judicial, nulidad, medidas cautelares, concesión de licencias, acciones de tutela, la protección de secretos industriales, derecho regulatorio y en general para que nos represente en cualesquiera acciones y procesos que promovamos o se nos promuevan.

Hereby appoint LUZ CLEMENCIA DE PAEZ, tpa. 23.555, JORGE CHAVARRO ARISTIZABAL, tpa. 40.119, OSCAR CORREA BARBOSA, tpa. 71.027, y EDNA DARMELY SARMIENTO CHARRY, tpa. 65.794, 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 representative for all Industrial and Intellectual Property matters with faculty to receive notifications and appoint attorneys in and out of Court.

The representative may also represent us, with the same faculties stated above, before any entities or persons, with or without jurisdiction, administrative or jurisdictional authorities, courts of arbitration, in civil, commercial, criminal, constitutional, competition, unfair competition, administrative, administrative contentious, consumer protection, plant varieties, domain names, opposition or observation matters, administrative and Court cancellation, nullity, precautionary measures, licensing, action for writ mandamus, protection of trade secrets, regulatory law and in general represent us in any actions and suits instituted by us or against us.

© CAVELIER ABOGADOS

La representante podrá, en nuestro nombre, designar apoderados para actuar ante autoridades administrativas y judiciales, por vía extrajudicial y también procesalmente en nuestro nombre, como demandantes, como demandados, como litisconsortes, como agentes oficiosos, como terceros, por llamamiento en garantía o como intervinientes ad excludendum. Dentro de esta autorización, la representante podrá facultar a los apoderados que ella designe para transigir, conciliar, admitir los hechos del proceso, desistir, cancelar, recibir, renunciar y sustituir el poder que se le otorgue. Así mismo, la representante tendrá la facultad para revocar el poder así otorgado en el momento que considere pertinente. La representante en todo caso podrá ratificar los actos de agentes oficiosos.

The representative may, in our name, designate attorneys to act before administrative and judicial authorities, through out-of-court channels, and also procedurally in our name as plaintiff, defendant, joint litigant, representative without power of attorney, third party, when summoned to appear in court or as intervener ad excludendum. Under this authorization, the representative may empower the attorneys appointed thereby to compromise, conciliate, admit the facts of the case, desist, cancel, receive, resign and substitute the power of attorney granted thereto. Likewise, the representative shall have the faculty of revoking the power of attorney thus granted at any time it may deem convenient. The representative may in any case ratify the acts of representatives without a power of attorney.

Dado y firmado hoy/Given and signed this 22nd of October, 2015

En/in Kanagawa, JAPAN

Por/by Yoichi OKUMURA

General Manager, Intellectual Property Department

Firma/Signature Yoichi Okumura

© CAVELIER ABOGADOS

Nota:

PARA SOCIEDADES

El documento de Representación deberá ser firmado por el representante legal de la compañía. Deberá ser presentado ante Notario Público para que certifique que la persona que firma es quien dice ser. La firma del señor Notario deberá ser legalizada*.

Adicionalmente deberá anexarse copia legalizada* del documento que pruebe la existencia y representación legal de la sociedad.

*La legalización podrá ser por Apostilla si el país del otorgante hace parte de la Convención de La Haya del 5 de octubre de 1961 o ante el Cónsul de Colombia en caso contrario. Una sola legalización que incluya ambos documentos sería suficiente.

PARA PERSONAS NATURALES

El documento de Representación deberá ser firmado por el otorgante: El Notario Público deberá certificar que la persona que firma es quien dice ser.

Posteriormente el documento de Representación deberá ser legalizado por Apostilla si el país del otorgante hace parte de la Convención de La Haya del 5 de octubre de 1961 o ante el Cónsul de Colombia en caso contrario.

Note:

FOR CORPORATIONS

The Representation document should be signed by the Legal Representative of the company. It should be produced before a Notary Public, who should certify that the person signing the same is in fact who he/she purports to be. The Notary's signature should then be legalized*.

In addition a legalized copy* of the document proving the existence and legal representation of the company should also be attached.

*Legalization may be made by Apostille if the issuing country is a member of the The Hague Convention of October 5, 1961, or before the Colombian Consulate if otherwise. A single legalization that would include both documents would be sufficient.

FOR INDIVIDUALS

The Representation should be signed by the grantor. The Notary Public should certify that the person signing is who he/she purports to be.

Subsequently, the Representation document should be legalized by Apostille if the issuing country is a member of the The Hague Convention of October 5, 1961 or before the Colombian Consulate if otherwise.

© CAVELIER ABOGADOS

90

平成２６年登第　227　号

認　　証

部印社水る項日
産押同清あ事、
財がてるで歴し、
的一しあの履在
知バとでもの所
のェ長人た付に
社ウ部理し日号る。
会フ産代ら１１れ
式ト財の自２番ら
株ス的一、月１め
業リ知洋き８目認
工クり村つ年丁が
品役よ奥に６四と
薬締にる名２町こ
田取録い署成修い
武表事てのり代議し類
お社会有書と会役を付
る式締限添い株取権が
て業のる人た株大た
れ工付す託し業国れ
さ品日名嘱述工本さ
明薬４署同陳品日立
証田２に、旨薬が設
り武月類しる田店てす
より、６書対い武本い証
にた年付にて記てづ認
書ま０添人し上っ基
明、２て証認、よにこれ
証り成し公承に律
職あ平表本をら書法て、
役でた代はとさ明のよ
長しを泉こ
証本

平成２６年　10　月　24　日、本公証人役場において

藤沢市鵠沼石上2丁目11番2号
横浜地方法務局所属
公　証　人
Notary

曾我大三郎
DAISABURO SOGA

証　　明

上記署名は、横浜地方法務局所属公証人の署名に相違ないものであり、かつ、その押印は、真実のものであることを証明する。

平成２６年　10　月　24　日

横浜地方法務局長　中垣治夫

APOSTILLE
(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. Country : JAPAN
   This public document
2. has been signed by DAISABURO SOGA
3. acting in the capacity of Notary of the Yokohama District Legal Affairs Bureau
4. bears the seal/stamp of DAISABURO SOGA , Notary

Certified

5. at Tokyo
6. OCT. 24. 2014
7. by the Ministry of Foreign Affairs
8. 14- № 303129
9. Seal/stamp :
10. Signature :

Ayako OGAWA
For the Minister for Foreign Affairs

Registered No. 2 2 7

NOTARIAL CERTIFICATE

This is to certify that Izumi Shimizu, an agent of Yoichi OKUMURA who is the General Manager of Intellectual Property Department of Takeda Pharmaceutical Company Limited as evidenced by the certificate of position and whom Christophe Weber, President of said Takeda Pharmaceutical Company Limited, certifies in the minutes from a Board of Directors Meeting sealed on June 24, 2008 to have legal capacity as General Manager of Intellectual Property Department to execute the attached document on behalf of said Takeda Pharmaceutical Company Limited, has stated in my very presence that said Yoichi OKUMURA acknowledged himself to have signed the attached document.

In addition to the above, I hereby certify that said Takeda Pharmaceutical Company Limited is a company duly organized and legally existing under the laws of Japan as evidenced by a certified copy of the Commercial Register issued on August 21, 2014 and that the main office of this company is located on 1-1, Dosho-machi 4-chome, Chuo-ku, Osaka, Japan.

Dated this 24th day of October, 2014.

Daisaburo Soga

Daisaburo Soga
Notary
attached to Yokohama District Legal
Affairs Bureau
2-11-2 Kugenumalshigami, Fujisawa-shi
Kanagawa-ken Japan

Traducción Oficial No. 2014/975 de un documento escrito en inglés el cual para su identificación se sella con el sello del traductor al tiempo con la presente. Esta traducción ha sido preparada por Hilda Aguilera de Piedrahita, traductora oficial debidamente reconocida por el Ministerio de Relaciones Exteriores y autorizada por el Ministerio de Justicia y del Derecho por Resolución No. 323 de 1980

(Se traduce del idioma Inglés la Certificación Notarial y la Apostilla anexas a un poder escrito a doble columna en Inglés y Español, otorgado por Takeda Pharmaceutical Company, Limited firmado el 22 de Octubre de 2014 en Kanagawa, Japón por Yoichi Okumura, Gerente general, Departamento de Propiedad Intelectual)

Registrado No. 227

CERTIFICADO NOTARIAL

El presente certifica que Izumi Shimizu, un agente de Yoichi OKUMURA quien es el Gerente General del Departamento de Propiedad Intelectual de Takeda Pharmaceutical Company Limited como se evidencia en el certificado del cargo y de quien Christopher Weber, Presidente de la mencionada Takeda Pharmaceutical Company Limited, certifica en el acta de la reunión de la Junta Directiva sellada el 24 de Junio de 2008 que tiene capacidad legal como Gerente General del Departamento de Propiedad Intelectual para suscribir el documento anexo a nombre de la mencionada Takeda Pharmaceutical Company Limited, ha declarado en mi presencia que el mencionado Yoichi OKUMURA reconoció haber firmado el documento adjunto.

Adicional a lo anterior, yo por el presente certifico que la mencionada Takeda Pharmaceutical Company Limited es una compañía debidamente organizada y legalmente existente bajo las leyes de Japón como se prueba por una copia certificada del Registro Comercial expedida el 21 de Agosto de 2014 y que la oficina principal de esta compañía se encuentra ubicada en 1-1, Doshc-machi, 4-chome, Chuo-ku, Osaka, Japón.

Fechado este día 24 de Octubre de 2014.

(Firmado)

Daisaburo Soga, Notario, Adjunto al Distrito Legal de Yokohama, Oficina de Asuntos
2-11-2 Kugenuma1, Fujisawa-shi
Kangawa-ken Japón
(Sello)

TRADUCCION OFICIAL No. 2014/975
HILDA AGUILERA DE PIEDRAHITA
INTERPRETE OFICIAL
RES. No. 323 DEL MIN. DE JUSTICIA

APOSTILLA
(Convención de la Haya de Octubre 5 de 1961)

1. País: JAPÓN
   Este documento público
2. ha sido firmado por DAISABURO SOGA
3. Actuando en calidad de Notario de la oficina de Asuntos Legales del Distrito de Yokohama
4. Lleva el sello/estampilla de DAISABURO SOGA - Notario

CERTIFICADO

5. En Tokio
6. El 24 de Octubre de 2014.
7. Por el Ministerio de Relaciones Exteriores
8. 14- No. 303129
9. Sello/Estampilla : Sello
10. Firma (Firmado)
    Ayako OGAWA
    Por el Ministerio de Relaciones Exteriores

ES TRADUCCIÓN FIEL Y COMPLETA de la cual se deja copia en los archivos de esta oficina para su confrontación y a la cual me remito.

Bogotá, D.C. Noviembre 5 de 2014.

TRADUCCION OFICIAL No. 2014978
HILDA AGUILERA DE PIEDRAHITA
INTERPRETE OFICIAL
RES. No. 323 DEL MIN. DE JUSTICIA

REPÚBLICA DE COLOMBIA
MINISTERIO DE RELACIONES EXTERIORES
LEGALIZACION

Libertad y Orden

País: REPUBLICA DE COLOMBIA
(Country: - Pays:)

El presente documento público
(This public document - Le présent acte public)

Ha sido firmado por: AGUILERA DE PIEDRAHITA HILDA KUCIA
(Has been signed by: - A été signé par:)

Actuando en calidad de: TRADUCTOR OFICIAL
(Acting in the capacity of: - Agissant en qualité de:)

Lleva el sello/estampilla de: TRADUCTOR E INTERPRETE OFICIAL
(Bears the seal/stamp of: - Est revêtu du sceau de / timbre de:)

Certificado
(Certified - Attesté)

En: BOGOTA - EN LÍNEA
(At: - A:)

El: 11/6/2014 13:20:58 p.m.
(On: - Le:)

Por: APOSTILLA Y LEGALIZACIÓN
(By: The Ministry of Foreign Affairs of Colombia - Par: Ministère des Affaires Étrangères de la Colombie)

No: L2OLG13205862
(Under Number: - Sous le numéro)

Nombre del Titular: TAKEDA PHARMACEUTICAL COMPANY LIMITED
(Name of the holder of document: Nom du titulaire)

Tipo de documento: TRADUCCION CERTIFICACION NOTARIAL
(Type of document: - Type du document:)

Número de hojas: 1
(Number of pages: - Nombre de pages:)

070041003529380 2014 975 Expedido (mm/dd/aaaa): 10/24/2014

Firmado Digitalmente por (Digitally Signed by:)
Ministerio de Relaciones Exteriores de Colombia
AMPARO DE LA CRUZ TAMAYO RODRIGUEZ
Reason: DOCUMENT AUTHENTICITY
BOGOTA - COLOMBIA

El Ministerio de Relaciones Exteriores, no asume la responsabilidad por el contenido del documento legalizado.

La autenticidad de este documento puede ser verificada en el Registro Electrónico que se encuentra en la siguiente página
The authenticity of this document may be verified by accessing the e-Register on the following web site:
L'authenticité de cette document peut être vérifiée en accédant l'e-Registre sur le site web suivant:

www.cancilleria.gov.co/legalizaciones

93

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
NIT : 800.176.089-2
- / -

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

RECIBO DE CAJA

No. 15 - 133871

Bogotá D.C., Diciembre 11 de 2015 - 08:30:48

RECIBIDO DE : CAVELIER ABOGADOS NI 860.041.367 RE

*** Soporte del Pago ***

TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR.PAGO
RECIBO DE CA	SIC ** RECIBO **	999999999	132163	07/12/2015	1.000.00
RECIBO DE CA	SIC ** RECIBO **	999999999	132168	07/12/2015	2.000.00
RECIBO DE CA	SIC ** RECIBO **	999999999	132779	09/12/2015	22.000.00
RECIBO DE CA	SIC ** RECIBO **	999999999	132793	09/12/2015	536.000.00
RECIBO DE CA	SIC ** RECIBO **	999999999	133284	10/12/2015	22.000.00
RECIBO DE CA	SIC ** RECIBO **	999999999	133285	10/12/2015	22.000.00
RECIBO DE CA	SIC ** RECIBO **	999999999	133286	10/12/2015	5.000.00

*** Conceptos Pagados ***

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr.UNDITARIO	Vr.CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	2205 DIVISIONAL SOLICITUD DE PATENTE DE INVENCION CONT. DERE	478.000.00	478.000.00
				$478.000.00

SON: **CUATROCIENTOS SETENTA Y OCHO MIL PESOS MONEDA CORRIENTE***

Responsable: _____
-***-

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
No. 14-103846- -00013-0000
Fecha: 2015-12-11 16:49:54 Dep: 2020 DIR NUEVASCR
Tra: 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act: 851 DIVISIONAL Folios: 94

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
No. 15-295459- -00000-0000
Fecha: 2015-12-11 16:49:55 Dep: 2020 DIR NUEVASCR
Tra: 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act: 411 PRESENTACION Folios: 94

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

No. 14-103846- -00013-0000

Fecha: 2015-12-11 16:49:54 Dep: 2020 DIR NUEVASCR
Tra: 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act: 851 DIVISIONAL Folios: 94

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO6

No. 15-295459- -00000-0000

Fecha: 2015-12-11 16:49:55 Dep: 2020 DIR NUEVASCR
Tra: 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act: 411 PRESENTACION Folios: 94

PATENTE DE INVENCION ☐ MODELO DE UTILIDAD ☐ Art 33 Decisión 486/00

- ☐ Indicación que se solicita una patente.
- ☐ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
- ☐ Descripción de la invención
- ☐ Dibujos de ser estos pertinentes
- ☐ Comprobante de pago de las tasas establecidas (De ser el caso formato de descuento)

Completa ☐ Incompleta ☐

PATENTE DE INVENCIÓN PCT ☐ MODELO DE UTILIDAD PCT ☐ Art.33 Decisión 486/00, Circular Única

- ☐ Indicación que se solicita una PCT
- ☐ Copia de la solicitud en español, tal como fue presentada inicialmente (capítulo descriptivo, reivindicatorio, resumen)
- ☐ Dibujos de ser estos pertinentes
- ☐ Comprobante de pago de las tasas establecidas (de ser el caso formato de descuento)

Completa ☐ Incompleta ☐

DISEÑO INDUSTRIAL ☐ (Art. 119 Decisión 486/00)

- ☐ Indicación que se solicita Diseño industrial
- ☐ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
- ☐ Representación gráfica y fotográfica del Diseño industrial o muestra del material que incorpora el diseño
- ☐ Comprobante de pago de las tasas establecidas

Completa ☐ Incompleta ☐

ESQUEMA DE TRAZADO ☐ (Art. 92 Decisión 486/00)

- ☐ Indicación que se solicita un esquema de trazado
- ☐ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
- ☐ Representación gráfica de un esquema de trazado
- ☐ Comprobante de pago de las tasas establecidas

Completa ☐ Incompleta ☐