

(11) Número de Publicação: **PT 1677792 E**

(51) Classificação Internacional:

A61K 45/06 (2015.01) **A61K 9/20** (2015.01)

A61K 9/24 (2015.01) **A61K 31/4439**

(2015.01)

A61K 31/64 (2015.01)

(12) **FASCÍCULO DE PATENTE DE INVENÇÃO**

(22) Data de pedido: **2004.10.21**

(30) Prioridade(s): **2003.10.31 JP 2003371679**

(43) Data de publicação do pedido: **2006.07.12**

(45) Data e BPI da concessão: **2015.11.18**
027/2016

(73) Titular(es):

TAKEDA PHARMACEUTICAL COMPANY LIMITED

1-1, DOSHOMACHI 4-CHOME CHUO-KU

OSAKA-SHI, OSAKA 541-0045

JP

(72) Inventor(es):

KAZUHIRO DOKEN

JP

TETSUYA KAWANO

JP

HIROYOSHI KOYAMA

JP

NAORU HAMAGUCHI

JP

(74) Mandatário:

ANTÓNIO INFANTE DA CÂMARA TRIGUEIROS DE ARAGÃO

RUA DO PATROCÍNIO, Nº 94 1399-019 LISBOA

PT

(54) Epígrafe: **PREPARAÇÃO SÓLIDA COMPREENDENDO PIOGLITAZONA, GLIMEPIRIDA E UM ÉSTER DE ÁCIDO GORDO DE POLIOXIETILENO SORBITANO**

(57) Resumo:

É PROPORCIONADA UMA PREPARAÇÃO SÓLIDA ÚTIL COMO UM AGENTE DE TRATAMENTO DA DIABETES OU SEMELHANTES E EXCELENTE NAS PROPRIEDADES DE DISSOLUÇÃO DE UM SENSIBILIZADOR DE INSULINA E DE UM SECRETAGOGO DE INSULINA, QUE COMPREENDE UM SENSIBILIZADOR DE INSULINA, UM SECRETAGOGO DE INSULINA E UM ÉSTER DE ÁCIDO GORDO DE POLIOXIETILENO SORBITANO.

RESUMO

"PREPARAÇÃO SÓLIDA COMPREENDENDO PIOGLITAZONA, GLIMEPIRIDA E UM ÉSTER DE ÁCIDO GORDO DE POLIOXIETILENO SORBITANO"

É proporcionada uma preparação sólida útil como um agente de tratamento da diabetes ou semelhantes e excelente nas propriedades de dissolução de um sensibilizador de insulina e de um secretagogo de insulina, que compreende um sensibilizador de insulina, um secretagogo de insulina e um éster de ácido gordo de polioxietileno sorbitano.

DESCRIÇÃO

"PREPARAÇÃO SÓLIDA COMPREENDENDO PIOGLITAZONA, GLIMEPIRIDA E UM ÉSTER DE ÁCIDO GORDO DE POLIOXIETILENO SORBITANO"

Campo Técnico

A presente invenção refere-se a uma preparação sólida compreendendo pioglitazona ou um seu sal, glimepirida e um éster de ácido gordo de polioxietileno sorbitano, útil como um agente de tratamento.

Técnica Antecedente

As seguintes preparações contendo um sensibilizador de insulina, tal como tiazolidinedionas, e um secretagogo de insulina foram descritas:

- 1) uma composição farmacêutica compreendendo um melhorador da sensibilidade da insulina em combinação com um ou mais antidiabéticos que diferem do melhorador no mecanismo de ação (ver documento EP 749751 A);
- 2) uma composição compreendendo quantidades sinergicamente eficazes de um agente antidiabético de sulfonilureia e um agente antidiabético de glitazona (ver documento WO 98/36755);
- 3) uma composição farmacêutica contendo um sensibilizador de insulina, um secretagogo de insulina e um veículo farmacêuticamente aceitável (ver documento WO 98/57649); e

4) uma composição farmacêutica contendo um sensibilizador de insulina, uma quantidade submáxima de um secretagogo de insulina e um veículo farmacêuticamente aceitável (ver documento WO 99/03476). O documento W003/066028 divulga um método para preparar formas de dosagem oral que distribuem fármacos de libertação imediata e de libertação sustida. No documento W003066028, o método envolve a utilização de partículas do fármaco de libertação imediata, incluindo sulfonilureias, que são iguais ou menores que 10 micrones em diâmetro, aplicadas como uma camada ou revestimento sobre um núcleo do fármaco de libertação prolongada, sendo a camada ou revestimento as próprias partículas de fármaco, aplicadas como uma suspensão aquosa, ou uma mistura sólida contendo o fármaco em mistura com um material que se desintegra rapidamente em fluido gástrico.

É preferido que numa preparação sólida compreendendo um sensibilizador de insulina e um secretagogo de insulina, o ingrediente ativo seja biologicamente equivalente àquele que está contido em duas preparações sólidas separadas como um único ingrediente ativo.

Contudo, a presente requerente encontrou pela primeira vez um problema numa preparação sólida compreendendo pioglitazona, ou um seu sal, e glimepirida, isto é, verificou que a referida preparação sólida tinha a propriedade de dissolução indesejável da glimepirida, isto é, a taxa de dissolução da glimepirida a partir da referida preparação sólida era mais lenta comparativamente àquela a partir de "uma preparação sólida contendo glimepirida como um único ingrediente ativo".

Divulgação da Invenção

A presente requerente estudou intensivamente de modo a resolver o problema acima. Como resultado, verificou que a propriedade de dissolução da glimepirida poderia ser melhorada através de incorporação de um éster de ácido gordo de polioxietileno sorbitano na preparação sólida e, desta forma, completou a presente invenção.

Isto é, a presente invenção proporciona

- (1) uma preparação sólida consistindo de uma camada contendo pioglitazona ou um seu sal e de uma camada contendo glimepirida e um éster de ácido gordo de polioxietileno sorbitano, incluindo Polissorbato 20, Polissorbato 40, Polissorbato 60, Polissorbato 65 e Polissorbato 80 ou uma mistura de dois ou mais dos referidos ésteres de ácido gordo de polioxietileno sorbitano;
- (2) a preparação sólida de acordo com 1 acima, em que a pioglitazona ou um seu sal é cloridrato de pioglitazona;
- (3) a preparação sólida de acordo com 1 acima, em que o éster de ácido gordo de polioxietileno sorbitano é Polissorbato 80;
- (4) a preparação sólida de acordo com 1 acima, que compreende uma camada contendo cloridrato de pioglitazona e uma camada compreendendo glimepirida e Polissorbato 80.

Descrição Detalhada de Invenção

Um sensibilizador de insulina significa qualquer fármaco que restaura a função danificada de um recetor de insulina ao estado original e melhora assim a resistência à insulina. O exemplo

específico do sensibilizador de insulina utilizado na presente invenção é a pioglitazona.

O sensibilizador de insulina pode estar na forma de um sal. Tal sal pode ser um sal farmacologicamente aceitável, tais como sais com bases inorgânicas, sais com bases orgânicas, sais com ácidos inorgânicos, sais com ácidos orgânicos e sais com aminoácidos básicos ou ácidos.

Os exemplos preferidos dos sais com bases inorgânicas incluem sais com metais alcalinos, tais como sódio e potássio; metais alcalino-terrosos, tais como cálcio e magnésio; alumínio, amônio e semelhantes.

Os exemplos preferidos dos sais com bases orgânicas incluem sais com trimetilamina, trietilamina, piridina, picolina, etanolamina, dietanolamina, trietanolamina, diciclo-hexilamina, N,N-dibenziletilenodiamina e semelhantes.

Os exemplos preferidos dos sais com ácidos inorgânicos incluem sais com ácido clorídrico, ácido bromídrico, ácido nítrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico e semelhantes.

Os exemplos preferidos dos sais com ácidos orgânicos incluem sais com ácido fórmico, ácido acético, ácido trifluoroacético, ácido fumárico, ácido oxálico, ácido tartárico, ácido maleico, ácido cítrico, ácido succínico, ácido málico, ácido metanossulfônico, ácido benzenossulfônico, ácido p-toluenossulfônico e semelhantes.

Os exemplos preferidos dos sais com aminoácidos básicos incluem sais com arginina, lisina, ornitina e semelhantes.

Os exemplos preferidos dos sais com aminoácidos acídicos incluem sais com ácido aspártico, ácido glutâmico e semelhantes.

O sensibilizador de insulina pode ser anidro ou hidratado.

O sensibilizador de insulina utilizado na presente invenção é pioglitazona ou um seu sal e, de um modo preferido, cloridrato de pioglitazona.

Um secretagogo de insulina utilizado na presente invenção é glimepirida.

O secretagogo de insulina pode estar na forma de sal semelhante àquele do sensibilizador de insulina mencionado acima e pode ser anidro ou hidratado.

O secretagogo de insulina é um agente de sulfonilureia, *i. e.*, glimepirida.

Um éster de ácido gordo de polioxietileno sorbitano utilizado na presente invenção inclui Polissorbato 20, Polissorbato 40, Polissorbato 60, Polissorbato 65, Polissorbato 80 e semelhantes.

O éster de ácido gordo de polioxietileno sorbitano é, de um modo preferido, Polissorbato 80.

O éster de ácido gordo de polioxietileno sorbitano utilizado na presente invenção pode ser uma mistura de dois ou mais ésteres de ácido gordo de polioxietileno sorbitano numa proporção apropriada.

Se laurilsulfato de sódio, um éster de estearato de sacarose (HLB16) ou polioxietileno(160)polioxipropileno(30)glicol (nome comercial: Pluronic F68) forem utilizados no lugar do éster de ácido gordo de polioxietileno sorbitano na preparação sólida da presente invenção, não pode ser obtido um excelente efeito melhorador na propriedade de dissolução da glimepirida.

A preparação sólida da presente invenção é particularmente preferida uma preparação sólida compreendendo cloridrato de pioglitazona, glimepirida e Polissorbato 80.

A preparação sólida da presente invenção pode conter aditivos utilizados convencionalmente no campo da tecnologia farmacêutica. Tais aditivos incluem excipientes, agentes de desintegração, aglutinantes, lubrificantes, agentes corantes, ajustadores de pH, estabilizadores, corretivos, edulcorantes, aromas, agentes de fluidização e semelhantes. As quantidades utilizadas dos aditivos são determinadas de acordo com as quantidades utilizadas convencionalmente no campo da tecnologia farmacêutica.

Os excipientes incluem amidos, tais como amido de milho, amido de batata, amido de trigo, amido de arroz, amido parcialmente pré-gelatinizado (α), amido pré-gelatinizado (α) e amido poroso; sacáridos ou álcoois de açúcar, tais como lactose, frutose, glicose, manitol e sorbitol; fosfato de cálcio anidro, celulose cristalina, carbonato de cálcio precipitado, silicato de cálcio e semelhantes. Uma vez que a preparação sólida da presente invenção contém um éster de ácido gordo de polioxietileno sorbitano, a sua dureza tende a diminuir. Deste modo, a preparação sólida da presente invenção contém, de um modo preferido, celulose cristalina como um excipiente de modo a aumentar a dureza. A quantidade utilizada de celulose cristalina

é, de um modo preferido, 5 a 60 partes em peso, de um modo mais preferido, 10 a 50 partes em peso, com base em 100 partes em peso da preparação sólida.

Os agentes de desintegração incluem carboximetilcelulose, carboximetilcelulose cálcica, carboximetilamido sódico, croscarmelose sódica, crospovidona, hidroxipropilcelulose pouco substituída, hidroxipropilamido e semelhantes. A quantidade utilizada do agente de desintegração é, de um modo preferido, 0,5 a 25 partes em peso, de um modo mais preferido, 1 a 15 partes em peso, com base em 100 partes em peso da preparação sólida.

Os aglutinantes incluem hidroxipropilcelulose, hidroxipropilmetilcelulose, povidona (polivinilpirrolidona), pó de goma-arábica e semelhantes. A quantidade utilizada do aglutinante é, de um modo preferido, 0,1 a 50 partes em peso, de um modo mais preferido, 0,5 a 40 partes em peso, com base em 100 partes em peso da preparação sólida.

Os lubrificantes incluem estearato de magnésio, estearato de cálcio, talco, éster de ácido gordo de sacarose, estearilfumarato de sódio e semelhantes.

Os agentes corantes incluem corantes alimentares, tais como Amarelo alimentar N° 5 (amarelo por do sol, o mesmo que o Amarelo alimentar N° 6 nos Estados Unidos), Vermelho alimentar N° 2 e azul alimentar N° 2; pigmentos laca alimentares, sesquióxido de ferro e semelhantes.

Os ajustadores de pH incluem sal de citrato, fosfato, carbonato, tartarato, fumarato, acetato, aminoácido e semelhantes.

Os estabilizadores incluem tocoferol, edetato tetrassódico, amida de ácido nicotínico, ciclodextrinas e semelhantes.

Os corretivos incluem ácido ascórbico, ácido cítrico, ácido tartárico, ácido málico e semelhantes.

Os edulcorantes incluem Aspartame, Acessulfame K, taumatina, sacarina sódica, glicirrizinato de dipotássio e semelhantes.

Os aromas incluem mentol, essência de hortelã-pimenta, essência de limão, baunilha e semelhantes.

Os agentes de fluidização incluem ácido silícico anidro leve, dióxido de silício hidratado e semelhantes. O ácido silícico anidro leve contém dióxido de silício hidratado ($\text{SiO}_2 \cdot n\text{H}_2\text{O}$) (em que n indica um número inteiro) como o principal constituinte e inclui especificamente Sylysia 320 (nome comercial; Fuji Sylysia Chemical LTD), AEROSIL 200 (nome comercial, Nippon Aerosil CO., LTD) e semelhantes.

Dois ou mais dos aditivos mencionados acima podem ser utilizados como uma mistura a uma proporção apropriada.

As formas de dosagem da preparação sólida da presente invenção incluem preparações orais, tais como comprimidos (incluindo comprimidos sublinguais e comprimidos de desintegração intraoral). A preparação sólida da presente invenção é, de um modo preferido, um comprimido (de um modo preferido, um comprimido em camada).

A preparação sólida da presente invenção pode ser em forma redonda, de comprimido revestido ou oblongo.

O teor de pioglitazona ou de um seu sal na preparação sólida da presente invenção é, por exemplo, 0,01 a 98 partes em peso, de um modo preferido, 1 a 90 partes em peso, por 100 partes em peso da preparação sólida da presente invenção.

Especificamente, quando o sensibilizador de insulina for cloridrato de pioglitazona, o teor de cloridrato de pioglitazona na preparação sólida da presente invenção é, de um modo preferido, 0,01 a 70 partes em peso, de um modo mais preferido, 2 a 60 partes em peso, por 100 partes em peso da preparação sólida da presente invenção.

O teor de glimepirida na preparação sólida da presente invenção é, por exemplo, 0,01 a 95 partes em peso, de um modo preferido, 0,03 a 90 partes em peso, por 100 partes em peso da preparação sólida da presente invenção.

O teor de um éster de ácido gordo de polioxietileno sorbitano na preparação sólida da presente invenção é, por exemplo, 0,01 a 30 partes em peso, de um modo preferido, 0,05 a 20 partes em peso, de um modo mais preferido, 0,2 a 1 partes em peso, por 100 partes em peso da preparação sólida da presente invenção.

Quando um éster de ácido gordo de polioxietileno sorbitano é incorporado numa preparação, o éster de ácido gordo de polioxietileno sorbitano está oxidado para produzir formaldeído que pode afetar adversamente a estabilidade de um ingrediente ativo na preparação. Além disso, uma diminuição na dureza de uma preparação é provocada por um aumento no teor de um éster de ácido gordo de polioxietileno sorbitano na preparação. Deste modo, o teor de um éster de ácido gordo do polioxietileno

sorbitano na preparação da presente invenção é, de um modo preferido, a quantidade mínima que é suficiente para produzir o efeito desejado (e. g., melhoria na propriedade de dissolução da glimepirida), por exemplo, 0,7 partes em peso ou menos, por 100 partes em peso da preparação sólida da presente invenção.

A preparação sólida da presente invenção pode ser produzida através da formulação da pioglitazona ou de um seu sal, glimepirida e um éster de ácido gordo de polioxietileno sorbitano conjuntamente, se necessário, os aditivos mencionados acima, de acordo com um método convencional no campo da tecnologia farmacêutica.

A formulação pode ser realizada através de combinação de mistura, granulação, enchimento em cápsulas, compressão, revestimento e semelhantes, apropriadamente. A mistura é realizada utilizando um misturador, tal como um misturador em V ou um misturador de tambor e a granulação é realizada utilizando um granulador, tal como um granulador de agitação a alta velocidade ou um granulador de leito fluidizado. A compressão é realizada, por exemplo, utilizando uma máquina de comprimidos de punção único ou uma máquina de comprimidos rotativa e geralmente sob uma pressão de 1 a 35 kN/cm². O revestimento é realizado, por exemplo, utilizando uma máquina de revestimento de película e uma base de revestimento pode ser, por exemplo, uma base de revestimento de açúcar, uma base de revestimento de película solúvel em água, uma base de revestimento de película entérica, base de revestimento revestida de película de libertação sustida ou semelhantes.

A base de revestimento de açúcar pode ser, por exemplo, sacárido ou álcool de açúcar, tais como sacarose ou eritritol, e pode ser utilizada também em combinação com uma ou mais espécies

selecionadas de talco, carbonato de cálcio precipitado, gelatina, goma-arábica, pululana, cera de carnaúba e semelhantes.

A base de revestimento de película solúvel em água inclui polímeros de celulose, tais como hidroxipropilcelulose, hidroxipropilmetil-celulose, hidroxietilcelulose e metil-hidroxietilcelulose; polímeros sintéticos, tais como dietilaminoacetato de polivinilacetal, copolímero E de aminoalquilmetacrilato [Eudragit E (nome comercial), Roehm Pharma] e povidona (polivinilpirrolidona); polissacáridos, tal como pululana; e semelhantes.

A base de revestimento de película entérica inclui polímeros de celulose, tais como ftalato de hidroxipropilmetilcelulose, o acetato succinato de hidroxipropilmetilcelulose, carboximetiletilcelulose e acetato ftalato de celulose; polímeros de ácido acrílico, tais como copolímeros L de ácido metacrílico [Eudragit L (nome comercial), Roehm Pharma], copolímero LD de ácido metacrílico [Eudragit L-30d55 (nome comercial), Roehm Pharma] e copolímero S de ácido metacrílico [Eudragit S (nome comercial), Roehm Pharma]; produtos naturais, tal como goma-laca; e semelhantes.

A base de revestimento de película de libertação sustida inclui polímeros de celulose, tal como etilcelulose; polímeros de ácido acrílico, tais como copolímero RS de aminoalquilmetacrilato [Eudragit RS (nome comercial), Roehm Pharma] e suspensão de copolímero de acrilato de etilo/metacrilato de metilo [Eudragit NE (nome comercial), Roehm Pharma]; acetato de celulose; e semelhantes.

Duas ou mais das bases de revestimento mencionadas acima podem ser misturadas numa proporção apropriada e depois utilizadas. Num passo de revestimento, podem também ser utilizados aditivos de revestimento.

Os aditivos de revestimento incluem um agente bloqueador de luz e/ou um agente corante, tais como dióxido de titânio, talco e sesquióxido de ferro; um plasticizante, tais como polietilenoglicol, citrato de trietilo, óleo de rícino e polissorbato; ácido orgânico, tais como ácido cítrico, ácido tartárico, ácido málico e ácido ascórbico; e semelhantes.

O revestimento é realizado através de um método conhecido, por exemplo, utilizando uma máquina de revestimento de película.

A preparação sólida da presente invenção pode ser impressa com uma marca ou uma letra para discriminação e pode ter uma linha de clivagem para ser dividida.

A preparação sólida da presente invenção é produzida através dos seguintes processos.

1) Após a pioglitazona ou um seu sal ser misturada com os aditivos, tal como excipientes, a mistura é granulada enquanto pulverizada com uma dispersão ou solução de aditivos, tal como aglutinantes (de um modo preferido, povidona) num solvente (e. g., água). Os grânulos resultantes são misturados com os aditivos, tais como agentes de desintegração e lubrificantes, para obter um pó misturado.

Uma dispersão ou solução de glimepirida, um éster de ácido gordo de polioxietileno sorbitano (de um modo preferido, Polissorbato 80) e aditivos, tal como aglutinantes, num solvente

(e. g., água) são granulados através de pulverização dos mesmos sobre aditivos, tal como excipientes. Os grânulos resultantes são misturados com os aditivos, tais como agentes de desintegração e lubrificantes, para obter um pó misturado.

O pó misturado contendo pioglitazona ou um seu sal e o pó misturado contendo glimepirida assim obtidos são colocados em camadas e depois prensados para produzir a preparação sólida (um comprimido em duas camadas) da presente invenção.

2) Após a pioglitazona ou um seu sal ser misturado com os aditivos, tal como excipientes, a mistura é granulada enquanto pulverizada com uma dispersão ou solução de aditivos, tal como aglutinantes (de um modo preferido, povidona) num solvente (e. g., água). Os grânulos resultantes são misturados com os aditivos, tais como agentes de desintegração e lubrificantes e depois prensados num comprimido-núcleo.

Uma dispersão ou solução de glimepirida, um éster de ácido gordo de polioxietileno sorbitano (de um modo preferido, Polissorbato 80) e aditivos, tal como aglutinantes (e. g., água) são granulados através de pulverização dos mesmos sobre aditivos, tal como excipientes. Os grânulos resultantes são misturados com os aditivos, tais como agentes de desintegração e lubrificantes, para obter um pó misturado.

O pó misturado assim obtido como uma camada externa e o comprimido-núcleo descrito acima são prensados para produzir a preparação sólida (um comprimido revestido a seco) da presente invenção.

3) Após a pioglitazona ou um seu sal ser misturado com os aditivos, tal como excipientes, a mistura é granulada enquanto

pulverizada com uma dispersão ou solução de aditivos, tal como aglutinantes (de um modo preferido, povidona) num solvente (e. g., água). Os grânulos resultantes são misturados com os aditivos, tais como agentes de desintegração e lubrificantes e depois prensados num comprimido. Este comprimido é revestido com uma solução de película de glimepirida, um éster de ácido gordo de polioxietileno sorbitano (de um modo preferido, Polissorbato 80), uma base de revestimento e aditivos, tal como agentes de bloqueio de luz, para produzir a preparação sólida (um comprimido revestido com película) da presente invenção.

Entre estes processos, é preferido o 1) acima. Uma preparação sólida obtida através do processo 1) acima é excelente em propriedades de dissolução da pioglitazona ou um seu sal e glimepirida e tem, especificamente, a excelente propriedade de dissolução da glimepirida que é equivalente àquela de "uma preparação sólida contendo glimepirida como um único ingrediente ativo". Uma preparação sólida obtida através do processo 1) acima é também excelente na uniformidade de teor da glimepirida.

Entre unidades de dosagem individuais (e. g., comprimidos) da preparação sólida da presente invenção, existe pouca variação no teor de glimepirida. A preparação sólida da presente invenção também tem boa estabilidade em armazenamento e apresenta eficácia médica estável.

A preparação sólida da presente invenção é uma preparação sólida consistindo de "uma camada contendo pioglitazona ou um seu sal" e "uma camada contendo glimepirida e um éster de ácido gordo de polioxietileno sorbitano".

A "camada contendo pioglitazona ou um seu sal" contém ainda, de um modo preferido, excipientes (e. g., lactose) e aglutinantes (e. g., povidona) e pode ainda conter agentes de desintegração (e. g., croscarmelose sódica) e lubrificantes (e. g., estearato de magnésio). Quando a "camada contendo pioglitazona ou um seu sal" contém povidona como um aglutinante, é obtida uma preparação sólida que é excelente na dissolução da pioglitazona ou um seu sal da referida preparação sólida, por exemplo, uma preparação sólida que tem um perfil de dissolução estável da pioglitazona ou um seu sal e onde existe pouca diferença no perfil de dissolução (em particular, o perfil de dissolução no início da dissolução) entre unidades de dosagem individuais da referida preparação sólida.

A pioglitazona ou um seu sal da "camada contendo pioglitazona ou um seu sal" é, de um modo preferido, cloridrato de pioglitazona.

A "camada contendo glimepirida e um éster de ácido gordo de polioxietileno sorbitano" contém ainda, de um modo preferido, excipientes (e. g., lactose, celulose cristalina ou uma sua mistura) e aglutinantes (e. g., hidroxipropilcelulose) e pode ainda conter agentes de desintegração (e. g., croscarmelose sódica) e lubrificantes (e. g., estearato de magnésio). Quando a "camada contendo glimepirida e um éster de ácido gordo de polioxietileno sorbitano" contém celulose cristalina como um excipiente, é obtida uma preparação sólida com dureza aumentada, por exemplo, uma preparação sólida que não racha ou lasca quando é formulada, transferida, dispensada ou administrada.

A glimepirida e o éster de ácido gordo de polioxietileno sorbitano da "camada contendo glimepirida e um éster de ácido

gordo de polioxietileno sorbitano" são, de um modo preferido, glimepirida e Polissorbato 80, respetivamente.

A "preparação sólida consistindo de uma camada contendo pioglitazona ou um seu sal e uma camada contendo glimepirida e um éster de ácido gordo de polioxietileno sorbitano" mencionada acima é, de um modo preferido, uma preparação sólida (de um modo preferido, um comprimido em camada) obtida através de 1) acima.

A preparação sólida da presente invenção pode ser administrada oralmente com segurança a mamíferos (por exemplo, murganhos, ratos, coelhos, gatos, cães, bovinos, cavalos, macacos, humanos, e outros).

A preparação sólida da presente invenção é útil como agente de tratamento e prevenção para, por exemplo, diabetes (e. g., diabetes tipo 1, diabetes tipo 2, diabetes gestacional, etc.), hiperlipemia (e. g., hipertrigliceridemia, hipercolesterolemia, hipolipoproteïnemia de elevada densidade, hiperlipemia pós-prandial, etc.), tolerância diminuída à glicose (IGT), complicações diabéticas [e. g., neuropatia, nefropatia, retinopatia, cataratas, macroangiopatia, osteopenia, coma hiperosmolar diabético, infeções (e. g., infeção do trato respiratório, infeção do trato urinário, infeção do trato digestivo, infeção do tecido mole dérmico, infeção dos membros inferiores, etc.), gangrena diabética, xerostomia, hipoacusia, distúrbio cerebrovascular, distúrbio da circulação sanguínea periférica, etc.], obesidade, osteoporose, caquexia (e. g., caquexia cancerosa, caquexia tuberculosa, caquexia diabética, caquexia hemopática, caquexia endocrinopática, caquexia infecciosa ou caquexia induzida por SIDA), fígado gordo, hipertensão, síndrome do ovário policístico, doenças renais (e. g., nefropatia diabética, glomerulonefrite,

glomerulosclerose, síndrome nefrótica, nefrosclerose hipertensiva, doenças renais de fase final, etc.), distrofia muscular, enfarte do miocárdio, angina do peito, distúrbio cerebrovascular (e. g., enfarte cerebral, acidente vascular cerebral), síndrome de resistente à insulina, síndrome X, síndrome dismetabólica, hiperinsulinemia, distúrbio sensorial induzido por hiperinsulinemia, tumores (e. g., leucemia, cancro da mama, cancro da próstata, cancro da pele, etc.), síndrome do intestino irritável, diarreia aguda/crónica, doenças inflamatórias [e. g., doença de Alzheimer, artrite reumatoide crónica, espondilite deformante, artrite deformante, lumbago, gota, inflamação pós-operatória ou traumática, tumefação, nevralgia, faringite, cistite, hepatite (incluindo hepatite gorda não alcoólica), pneumonia, pancreatite, doença colónica inflamatória, colite ulcerosa, etc.], síndrome da obesidade visceral ou arteriosclerose (e. g., aterosclerose, etc.).

A preparação sólida da presente invenção é também útil para a prevenção secundária das várias doenças mencionadas acima (e. g., prevenção secundária de eventos cardiovasculares, tal como enfarte do miocárdio) e inibição da progressão nestas doenças (e. g., inibição da progressão de tolerância à glicose diminuída para diabetes, ou inibição da progressão para arteriosclerose em doentes diabéticos).

Uma dose da preparação sólida da presente invenção pode ser uma quantidade eficaz com base em pioglitazona ou um seu sal e glimepirida contida na referida preparação sólida.

A quantidade eficaz de pioglitazona ou um seu sal é geralmente 0,01 a 500 mg/dia, de um modo preferido, 0,1 a 100 mg/dia por adulto (60 kg de peso corporal).

No caso em que o sensibilizador de insulina é cloridrato de pioglitazona, a sua quantidade eficaz é geralmente 7,5 a 60 mg/dia, de um modo preferido, 15 a 60 mg/dia por adulto (60 kg de peso corporal).

A quantidade eficaz de um secretagogo de insulina é geralmente 0,01 a 10000 mg/dia, de um modo preferido, 0,1 a 5000 mg/dia por adulto (60 kg de peso corporal).

No caso de glimepirida, a quantidade eficaz de glimepirida é geralmente 0,1 a 100 mg/dia, de um modo preferido, 1 a 10 mg/dia por adulto (60 kg de peso corporal).

A preparação sólida da presente invenção é administrada, de um modo preferido, uma vez ou duas vezes ao dia, de um modo mais preferido, uma vez ao dia aos mamíferos mencionados acima. Particularmente, a preparação sólida da presente invenção é administrada, de um modo preferido, uma vez antes do pequeno-almoço a mamíferos.

A preparação sólida da presente invenção é, de um modo preferido, uma preparação sólida contendo cloridrato de pioglitazona e glimepirida, de um modo mais preferido, um comprimido em camada contendo 30 mg de cloridrato de pioglitazona e 2 mg de glimepirida, um comprimido em camada contendo 30 mg de cloridrato de pioglitazona e 4 mg de glimepirida, um comprimido em camada contendo 45 mg de cloridrato de pioglitazona e 4 mg de glimepirida.

A preparação sólida da presente invenção pode ser utilizada em combinação com um ou mais fármacos (doravante referidos como fármacos concomitantes) selecionados de agentes de tratamento diabético, agentes de tratamento de complicações diabéticas,

agentes de tratamento de hiperlipemia, fármacos hipotensivos, fármacos antiobesidade, diuréticos e fármacos antitrombóticos. Estes componentes ativos podem ser compostos de baixo peso molecular ou proteína macromolecular, polipéptidos, anticorpos, vacinas ou semelhantes. Dois ou mais destes componentes ativos podem ser misturados numa proporção apropriada para utilização.

Os agentes de tratamento diabético incluem preparações de insulina (e. g., preparações de insulina derivadas de animal extraídas de pâncreas de bovino ou suíno; preparações de insulina humana que são sintetizadas com engenharia genética utilizando *Escherichia coli* ou levedura; insulina zinco; insulina protamina zinco; derivados ou fragmentos de insulina (por exemplo, INS-1) etc.), inibidores de α -glucosidase (e. g., voglibose, acarbose, miglitol, emiglitate, etc.), agentes de biguanida [e. g., fenformina, metformina, buformina ou seus sais (e. g., cloridrato, fumarato, succinato), etc.], inibidores de dipeptidilpeptidase IV (e. g., NVP-DPP-278, PT-100, NVP-DPP-728, LAF237, P32/98, P93/01, TS-021 etc.), agonistas β_3 (e. g., CL-316243, SR-58611-a, UL-TG-307, SB-226552, AJ-9677, BMS-196085, AZ-40140, etc.), agonistas de amilina (e. g., pramlintida, etc.), inibidores da fosfotirosina fosfatase (e. g., vanadato de sódio, etc.), inibidores da gliconeogénese (e. g., inibidores da glicogénio fosforilase, inibidores da glicose-6-fosfatase, antagonistas da glucagon, etc.), inibidores do cotransportador de sódio-glicose (SGLUT) (e. g., T-1095, etc.), inibidores da 11β -hidroxiesteroide-desidrogenase (e. g., BVT-3498), adiponectina ou seus agonistas, inibidores de IKK (e. g., AS-2868), agentes melhoradores de sensibilidade da leptina, agonistas do recetor da somatostatina (e. g., compostos descritos nos documentos WO 01/25228, WO03/42204, WO98/44921,

WO98/45285, e WO99/22735), ativadores da glucocinase (e. g., RO-28-1675) e semelhantes.

Os agentes de tratamento de complicações diabéticas incluem inibidores da aldose redutase (e. g., tolrestat, epalrestat, zenarestat, zopolrestat, minalrestat, fidarestat (SNK-860), CT-112, etc.), fatores neurotróficos (e. g., NGF, NT-3, BDNF, etc.), promotores da produção/secreção do fator neurotrófico [e. g., promotores da produção/secreção neurotrófica descritos no documento WO01/14372, por exemplo, 4-(4-clorofenil)-2-(2-metil-1-imidazolil)-5-(3-(2-metilfenoxi)propil)oxazole), etc.], inibidores de PKC (e. g., mesilato de ruboxistaurina (LI-333531), etc.), inibidores de AGE (e. g., ALT946, pimagidina, piratoxatina, brometo de N-fenaciltiazólio (ALT766), EXO-226, ALT-711, piridorina, piridoxamina, etc.), captadores de oxigénio reativo (e. g., ácido tióctico, etc.), vasodilatadores cerebrais (e. g., tiaprida, mexiletina, etc.), agonistas do recetor de somatostatina (e. g., BIM23190) e inibidores da cinase-1 de regulação de sinal de apoptose (ASK-1).

Os agentes de tratamento da hiperlipemia incluem inibidores da HMG-CoA redutase (e. g., pravastatina, simvastatina, lovastatina, atorvastatina, fluvastatina, lipantil, cerivastatina, itavastatina (pitavastatina), rosuvastatina (ZD-4522) ou seus sais (sais de sódio, sais de cálcio, etc.) etc.), compostos de fibrato (e. g., benzafibrato, beclobrato, binifibrato, ciprofibrato, clinofibrato, clofibrato, ácido clofíbrico, etofibrato, fenofibrato, gemfibrozilo, nicofibrato, pirifibrato, ronifibrato, simfibrato, teofibrato, etc.), inibidores da esqualeno sintase (e. g., os compostos descritos no documento WO97/10224, por exemplo, ácido 1-[[(3R,5S)-1-(3-acetoxi-2,2-dimetilpropil)-7-cloro-5-(2,3-dimetoxifenil)-2-oxo-1,2,3,5-tetra-hidro-4,1-benzoxazepina-3-il]acetil]piperidina-4-

acético, etc.), inibidores de ACAT (e. g., Avasimiba, Eflucimiba, etc.), resinas de permuta aniônica (e. g., colestiramina, etc.), probucol, fármacos de ácido nicotínico (e. g., nicomol, niceritrol, etc.), icosapentato de etilo, fitosterol (e. g., soisterol), γ -orizanol, etc.), e semelhantes.

Os fármacos hipotensivos incluem inibidores da enzima conversora de angiotensina (e. g., captopril, enalapril, delapril, etc.), antagonistas da angiotensina II (e. g., candesartan, cilexetil, losartan, eprosartan, valsartan, telmisartan, irbesartan, tasosartan, olmesartan medoxomil, ácido 1-[[2'-(2,5-di-hidro-5-oxo-4H-1,2,4-oxadiazol-3-il)bifenil-4-il]metil]-2-etoxi-1H-benzimidazole-7-carboxílico, etc.), antagonistas de cálcio (e. g., manidipina, nifedipina, nicardipina, amlodipina, efonidipina, etc.), abridores de canais de potássio (e. g., levcromacalima, L-27152, AL 0671, NIP-121, etc.), clonidina e semelhantes.

Os fármacos antiobesidade incluem fármacos antiobesidade que atuam no sistema nervoso central [e. g., dexfenfluramina, fenfluramina, fentermina, sibutramina, amfepramona, dexanfetamina, mazindol, fenilpropanolamina, clobenzorex; antagonistas do recetor de MCH (e. g., SB-568849, SNAP-7941, compostos descritos nos documentos W001/82925 e W001/87834) etc.); antagonistas do neuropéptido Y (e. g., CP-422935); antagonistas do recetor de canabinoide (e. g., SR-141716, SR-147778); antagonistas da grelina; inibidores da 11 β -hidroxiesteroide-desidrogenase (e. g., BVT-3498), etc.], inibidores da lipase pancreática (e. g., orlistat, ATL-962, etc.), agonistas β 3 (e. g., CL-316243, SR-58611-A, UL-TG-307, SB-226552, AJ-9677, BMS-196085, AZ-40140, etc.), anoréticos peptídicos (e. g., leptina, CNTF (fatores neurotróficos

ciliares), etc.), agonistas da colecistocinina (e. g., lintitript, FPL-15 849, etc.), inibidores alimentares (e. g., P-57) e semelhantes.

Os diuréticos incluem derivados de xantina (e. g., teobromina salicilato de sódio, teobromina salicilato de cálcio, etc.), agentes de tiazida (e. g., etiazida, ciclopentiazida, triclorometiazida, hidroclorotiazida, hidroflumetiazida, benzil-hidroclorotiazida, penflutizida, politiazida, meticlotiazida, etc.), fármacos antialdosterona (e. g., espironolactona, triantereno, etc.), inibidores da anidrase carbônica (e. g., acetazolamida, etc.), fármacos de clorobenzenossulfonamida (e. g., clortalidona, mefrusida, indapamida, etc.), azosemida, isosorbida, ácido etacrínico, piretanida, bumetanida e furosemida.

Os fármacos antitrombóticos incluem heparina (e. g., heparina sódica, heparina cálcica, dalteparina sódica, etc.), varfarina (e. g., varfarina potássica, etc.), agentes antitrombina (e. g., aragatroban, etc.), agentes trombolíticos (e. g., urocinase, tisocinase, alteplase, nateplase, monteplase, pamiteplase, etc.), inibidores da agregação das plaquetas (e. g., cloridrato de ticlopidina, etc.), cilostazol, icosapentato de etilo, beraprost sódico e cloridrato de sarpogrelato e semelhantes.

O momento da administração da preparação sólida da presente invenção e de um fármaco concomitante não está limitado e podem ser administrados simultaneamente ou em momentos alternados. Alternativamente, uma forma de dosagem unitária contendo a preparação sólida da presente invenção e um fármaco concomitante podem ser administrados a um indivíduo.

Uma dose de um fármaco concomitante pode ser selecionada apropriadamente com base na dose clínica. A razão de combinação entre a preparação sólida da presente invenção e um fármaco concomitante pode ser selecionada apropriadamente dependendo do indivíduo a ser administrado, da via de administração, da doença a ser tratada, dos sintomas e da combinação de fármacos. No caso em que um indivíduo a ser administrado é um humano, 0,01 a 100 partes em peso de um fármaco concomitante podem ser utilizadas por 1 parte em peso da preparação sólida.

Assim, ao utilizar um fármaco concomitante, podem ser obtidos efeitos superiores tais como 1) ações melhoradas da preparação sólida da presente invenção e de um fármaco concomitante (ação sinérgica dos fármacos), 2) doses reduzidas da preparação sólida da presente invenção ou de um fármaco concomitante (redução nas doses comparativamente com aquelas quando são administrados individualmente) e 3) efeitos adversos reduzidos da preparação sólida da presente invenção e de um fármaco concomitante.

Doravante, a presente invenção será explicada em detalhe com referência a Exemplos e Exemplos Experimentais.

Nos seguintes exemplos, produtos que satisfazem a Farmacopoeia Japonesa 14^a Edição ou Japanese Pharmaceutical Excipients 2003 foram utilizados como vários aditivos, tais como lactose, hidroxipropilcelulose, croscarmelose sódica, estearato de magnésio, celulose cristalina e Polissorbato 80.

Exemplo 1 (não faz parte da invenção)

Glimepirida (10 g) foi dispersa e suspensa numa solução (150 g) de hidroxipropilcelulose (7,5 g) em água e depois misturada com Polissorbato 80 (1,5 g). A solução de mistura resultante foi granulada através da sua pulverização numa mistura de cloridrato de pioglitazona (82,65 g) e lactose (179,35 g) num granulador de leito fluidizado (LAB-1, fabricado pela Powrex Corp.). A uma parte (28,1 g) dos grânulos assim obtidos, foram adicionados e misturados croscarmelose sódica (1,8 g) e estearato de magnésio (0,1 g). A mistura resultante (120 mg) foi prensada a uma pressão de compressão de 1,0 t/cm² (7,0 mmφ de face plana com bordo chanfrado) utilizando Autograph (AG-50 kN, fabricado pela Shimadzu Corp.) para obter um comprimido.

Exemplo 2 (não faz parte da invenção)

Glimepirida (10 g) foi dispersa e suspensa numa solução (150 g) de hidroxipropilcelulose (7,5 g) em água e depois misturada com Polissorbato 80 (1,5 g). A solução de mistura resultante foi granulada através da sua pulverização em lactose (272 g) num granulador de leito fluidizado (LAB-1, fabricado pela Powrex Corp.) para obter grânulos contendo glimepirida.

Uma mistura de cloridrato de pioglitazona (82,65 g) e lactose (190,85 g) foi granulada enquanto pulverizada com uma solução (150 g) de hidroxipropilcelulose (7,5 g) em água num granulador de leito fluidizado (LAB-1, fabricado pela Powrex Corp.) para obter grânulos contendo cloridrato de pioglitazona.

Os grânulos (14,05 g) contendo glimepirida e os grânulos contendo cloridrato de pioglitazona (14,05 g) foram misturados conjuntamente com croscarmelose sódica (1,8 g) e estearato de magnésio (0,1 g). A mistura assim obtida (240 mg) foi prensada a uma pressão de compressão de $1,0 \text{ t/cm}^2$ (8,5 mm ϕ de face plana com bordo chanfrado) utilizando Autograph (AG-50 kN, fabricado pela Shimadzu Corp.) para obter um comprimido.

Exemplo 3

Glimepirida (12 g) foi dispersa e suspensa numa solução (180 g) de hidroxipropilcelulose (9 g) em água e depois misturada com uma solução aquosa a 18% de Polissorbato 80 (10 g). A solução de mistura resultante foi granulada através da sua pulverização em lactose (206,4 g) num granulador de leito fluidizado (LAB-1, fabricado pela Powrex Corp.). A uma parte (22,94 g) dos grânulos assim obtidos, foram adicionados e misturados croscarmelose sódica (2,16 g), celulose cristalina (10,81 g) e estearato de magnésio (0,12 g) para obter pó misturado contendo glimepirida.

O pó misturado contendo glimepirida assim obtido (120 mg) e pó misturado (120 mg) obtido por mistura de grânulos (28,1 g) contendo cloridrato de pioglitazona obtidos no Exemplo 2 com croscarmelose sódica (1,8 g) e estearato de magnésio (0,1 g) foram prensados em camadas a uma pressão de compressão de $1,0 \text{ t/cm}^2$ (8,5 mm ϕ de face plana com bordo chanfrado) utilizando Autograph (AG-50 kN, fabricado pela Shimadzu Corp.) para obter um comprimido em camada.

Exemplo 4

Glimepirida (40 g) foi dispersa e suspensa numa solução (900 g) de hidroxipropilcelulose (45 g) em água e depois misturada com uma solução aquosa a 20% de Polissorbato 80 (45 g). A solução de mistura resultante foi granulada através da sua pulverização numa mistura de lactose (1052 g) e celulose cristalina (360 g) num granulador de leite fluidizado (MP-10, fabricado pela Powrex Corp.). Esta granulação foi realizada em 7 lotes e os grânulos resultantes foram misturados. A uma parte (9370,7 g) dos grânulos assim obtidos, foram adicionados e misturados croscarmelose sódica (672 g), celulose cristalina (1120 g) e estearato de magnésio (37,3 g) para obter pó misturado contendo glimepirida.

Uma mistura de cloridrato de pioglitazona (496 g), lactose (1072 g) e croscarmelose sódica (108 g) foi granulada enquanto pulverizada com uma solução (540 g) de povidona (54 g) em água num granulador de leite fluidizado (MP-10, fabricado pela Powrex Corp.). Esta granulação foi realizada em 7 lotes e os grânulos resultantes foram misturados. A uma parte (11147,6 g) dos grânulos assim obtidos, foram adicionados e misturados croscarmelose sódica (406 g) e estearato de magnésio (46,4 g) para obter pó misturado contendo cloridrato de pioglitazona.

O pó misturado contendo glimepirida (90 mg) e o pó misturado contendo cloridrato de pioglitazona (120 mg) assim obtidos foram prensados em camadas a uma pressão de compressão de 5,5 kN/punção (8,0 mm ϕ de face convexa) utilizando uma máquina de compressão rotativa (AQUARIUS 0512LD2AX, fabricada pela Kikusui Seisakusho Ltd.) para obter um comprimido em camada contendo 30 mg de cloridrato de pioglitazona e 2 mg de glimepirida por comprimido.

Exemplo 5

O pó misturado contendo glimepirida (180 mg) e o pó misturado contendo cloridrato de pioglitazona (120 mg) obtidos no Exemplo 4 foram prensados em camadas a uma pressão de compressão de 7,8 kN/punção (9,0 mm ϕ de face convexa) utilizando uma máquina de compressão rotativa (AQUARIUS 0512LD2AX, fabricada pela Kikusui Seisakusho Ltd.) para obter um comprimido em camada contendo 30 mg de cloridrato de pioglitazona e 4 mg de glimepirida por comprimido.

Exemplo 6

O pó misturado contendo glimepirida (180 mg) e o pó misturado contendo cloridrato de pioglitazona (180 mg) obtidos no Exemplo 4 foram prensados em camadas a uma pressão de compressão de 7,6 kN/punção (9,5 mm ϕ de face plana com bordo chanfrado) utilizando uma máquina de compressão rotativa (AQUARIUS 0512LD2AX, fabricada pela Kikusui Seisakusho Ltd.) para obter um comprimido em camada contendo 45 mg de cloridrato de pioglitazona e 4 mg de glimepirida por comprimido.

Exemplo Comparativo

Glimepirida (12 g) foi dispersa e suspensa numa solução (180 g) de hidroxipropilcelulose (9 g) em água. A solução de mistura resultante foi granulada através da sua pulverização em lactose (208,2 g) num granulador de leito fluidizado (LAB-1,

fabricado pela Powrex Corp.). A uma parte (22,93 g) dos grânulos assim obtidos, foram adicionados e misturados croscarmelose sódica (2,17 g), celulose cristalina (10,80 g) e estearato de magnésio (0,12 g) para obter pó misturado contendo glimepirida.

O pó misturado contendo glimepirida assim obtido (120 mg) e pó misturado (120 mg) obtido por mistura de grânulos contendo cloridrato de pioglitazona obtidos no Exemplo 2 (28,1 g) com croscarmelose sódica (1,8 g) e estearato de magnésio (0,1 g) foram prensados em camadas a uma pressão de compressão de 1,0 t/cm² (8,5 mm ϕ de face plana com bordo chanfrado) utilizando Autograph (AG-50 kN, fabricado pela Shimadzu Corp.) para obter um comprimido em camada.

Exemplo 1 Experimental

A dissolução de glimepirida a partir dos comprimidos do Exemplo 3 e Exemplo Comparativo foi testada através de um método de pás (50 rpm) utilizando 900 mL de um tampão fosfato (37 °C, pH 7,8). O resultado é mostrado na Tabela 1.

Tabela 1

Taxa de dissolução da glimepirida (%)			
Tempo	10 minutos	20 minutos	30 minutos
Exemplo 3	91,4	96,2	98,1
Exemplo Comparativo	54,1	71,1	78,1

Como mostrado na Tabela 1, a preparação sólida da invenção tem a propriedade de dissolução da glimepirida melhorada.

Exemplo 2 Experimental

A dissolução de cloridrato de pioglitazona a partir do comprimido do Exemplo 3 foi testada através de um método de pás (50 rpm) utilizando 900 mL de um tampão de ácido clorídrico-cloreto de potássio 0,3 M (37 °C, pH 2,0). O resultado é mostrado na Tabela 2.

Tabela 2

Taxa de dissolução do cloridrato de pioglitazona (%)

Tempo	10 minutos	20 minutos	30 minutos
Exemplo 3	66,7	93,4	101,3

Como mostrado na Tabela 2, a preparação sólida da invenção é excelente na propriedade de dissolução do cloridrato de pioglitazona.

Aplicabilidade Industrial

A preparação sólida da presente invenção é útil como um agente de tratamento da diabetes ou semelhantes e excelente nas propriedades de dissolução da pioglitazona ou um seu sal e glimepirida.

Lisboa, 13 de janeiro de 2016

REIVINDICAÇÕES

1. Preparação sólida consistindo de uma camada contendo pioglitazona ou um seu sal e uma camada contendo glimepirida e um éster de ácido gordo de polioxietileno sorbitano, incluindo Polissorbato 20, Polissorbato 40, Polissorbato 60, Polissorbato 65 e Polissorbato 80 ou uma mistura de dois ou mais dos referidos ésteres de ácido gordo de polioxietileno sorbitano.
2. Preparação sólida de acordo com a reivindicação 1, em que a pioglitazona ou um seu sal é cloridrato de pioglitazona.
3. Preparação sólida de acordo com a reivindicação 1, em que o éster de ácido gordo de polioxietileno sorbitano é Polissorbato 80.
4. Preparação sólida de acordo com a reivindicação 1, que compreende uma camada contendo cloridrato de pioglitazona e uma camada compreendendo glimepirida e Polissorbato 80.

Lisboa, 13 de janeiro de 2016