



República Federativa do Brasil
Ministério da Economia
Instituto Nacional da Propriedade Industrial

(11) PI 0807453-4 B1



(22) Data do Depósito: 30/01/2008

(45) Data de Concessão: 05/01/2021

(54) Título: PREPARAÇÃO SÓLIDA

(51) Int.Cl.: A61K 9/24.

(30) Prioridade Unionista: 01/02/2007 JP 2007-023594.

(73) Titular(es): TAKEDA PHARMACEUTICAL COMPANY LIMITED.

(72) Inventor(es): KENJI NAKAMURA; KENICHIRO KIYOSHIMA; JUNYA NOMURA.

(86) Pedido PCT: PCT JP2008051900 de 30/01/2008

(87) Publicação PCT: WO 2008/093882 de 07/08/2008

(85) Data do Início da Fase Nacional: 30/07/2009

(57) Resumo: PREPARAÇÃO SÓLIDA Uma preparação sólida contendo o composto (I), em que a definição do composto (I) é como definido no relatório descritivo, e pioglitazona, que é útil como um medicamento terapêutico para diabetes e outros e superior na propriedade de dissolução, estabilidade química e estabilidade de dissolução, é fornecida. uma preparação sólida contendo as seguintes primeira e segunda partes: (1) a primeira parte contendo composto (I) ou um sal deste e, como o primeiro excipiente, açúcar ou álcool de açúcares; e (2) a segunda parte contendo pioglitazona ou um sal deste e, como o segundo excipiente, açúcar ou álcool de açúcares.

“PREPARAÇÃO SÓLIDA”

CAMPO TÉCNICO DA INVENÇÃO

A presente invenção diz respeito a uma preparação sólida que compreende 2-[[6-[(3R)-3-amino-1-piperidinil]-3,4-diidro-3-metil-2,4-dioxo-
5 1(2H)-pirimidinil]metil]-benzonitrila (nome geral: Alogliptina em seguida às vezes indicada como composto (I)) ou um sal deste, e pioglitazona ou um sal deste, que é útil como um medicamento terapêutico para diabetes e outros.

FUNDAMENTOS DA INVENÇÃO

O composto (I) a ser usado na presente invenção é relatado
10 como um inibidor de dipeptidil peptidase (DPP-IV), que é uma enzima que decompõe peptídeo-1 equivalente a glucagon (GLP-1), que é um hormônio que aumenta a secreção de insulina (referência de patente 1).

Não obstante, uma preparação que compreende o composto (I) ou um sal deste e pioglitazona ou um sal deste não foi relatada.

15 [referência de patente 1] US-B-2005/0261271

DIVULGAÇÃO DA INVENÇÃO

O composto (I), que é um inibidor de DPP-IV, e pioglitazona são ambos eficazes para o tratamento da diabetes e outros, e o fornecimento de uma preparação (agente de combinação) os contendo como ingredientes
20 ativos fornece utilidade extremamente alta do aspecto clínico. Não obstante, a praticalização de uma preparação contendo vários ingredientes ativos não é fácil se comparado a uma preparação contendo um ingrediente ativo simples. Por exemplo, visto que a taxa de dissolução de um ingrediente ativo de uma preparação pode influenciar o perfil de eficácia do medicamento do curso de
25 tempo após administração, a experimentação de uma preparação requer o controle da formulação da preparação para otimizar a taxa de dissolução do ingrediente ativo. No caso de um agente de combinação, contudo, é associado com uma alta dificuldade do aspecto da tecnologia farmacêutica visto que a taxa de dissolução de cada ingrediente ativo precisa ser otimizada. Além

disso, também é necessário eliminar uma influência adversa (armazenagem ou estabilidade química degradadas tal como decomposição do curso de tempo de ingredientes ativos, atividade diminuída e outros, estabilidade degradada da dissolução tais como mudanças no tempo de curso no modelo de
5 dissolução do ingrediente ativo e outros) causada pela interação de vários ingredientes ativos contidos em um agente de combinação.

Os presentes inventores conduziram estudos intensivos em um tentativa de resolver os problemas acima mencionados e descobriram que, preparando-se individualmente a primeira parte contendo o composto (I) ou
10 um sal deste e, como o primeiro excipiente, açúcar ou álcool de açúcares, e a segunda parte contendo pioglitazona ou um sal deste e, como o segundo excipiente, açúcar ou álcool de açúcares, e formando uma preparação sólida contendo estas duas partes, a taxa de dissolução de cada ingrediente ativo pode ser controlada, e uma influência adversa causada pela interação dos
15 respectivos ingredientes ativos pode ser suprimida, e outros estudos resultaram no término da presente invenção.

Portanto, a presente invenção diz respeito a

[1] uma preparação sólida compreendendo as seguintes primeira e segunda partes:

20 (1) a primeira parte que compreende o composto (I) ou um sal deste e, como o primeiro excipiente, açúcar ou álcool de açúcares; e

(2) a segunda parte que compreende pioglitazona ou um sal deste e, como o segundo excipiente, açúcar ou álcool de açúcares,

[2] a preparação sólida do [1] acima mencionado, em que o
25 açúcar ou álcool de açúcares é lactose, sacarose, eritritol ou manitol,

[3] a preparação sólida do [2] acima mencionado, em que o primeiro e o segundo excipientes são manitol,

[4] a preparação sólida do [3] acima mencionado, que é um tablete revestido que compreendendo um núcleo interno feito da primeira

parte, e uma camada interna feita da segunda parte,

[5] a preparação sólida do [2] acima mencionado, em que o primeiro excipiente é manitol e o segundo excipiente é lactose,

5 [6] a preparação sólida do [5] acima mencionado, que é um tablete revestido que compreende um núcleo interno feito da segunda parte, e uma camada externa feita da primeira parte,

[7] a preparação sólida do [5] acima mencionado, que é um tablete de múltiplas camadas que compreende a primeira camada feita da primeira parte, e a segunda camada feita da segunda parte, e outros.

10 A preparação sólida da presente invenção é útil como um medicamento terapêutico para diabetes e outros, pode otimizar a taxa de dissolução do ingrediente ativo contido na preparação e pode eliminar uma influência adversa (armazenagem ou estabilidade química degradada tal como decomposição do curso de tempo dos ingredientes ativos, atividade diminuída e outros, estabilidade degradada da dissolução tal como mudanças no tempo de curso no modelo de dissolução do ingrediente ativo e outros, e outros) causada pela interação dos ingredientes ativos contidos na preparação.

DESCRIÇÃO DETALHADA DA INVENÇÃO

20 A preparação sólida da presente invenção é explicada em detalhes no seguinte.

A primeira e a segunda partes na preparação sólida da presente invenção significa as composições ou componentes constituintes cada um capaz de existir como uma composição independente.

(1) Primeira Parte

25 A primeira parte na presente invenção é uma parte (composição) contendo o composto (I) ou um sal deste e, como o primeiro excipiente, açúcar ou álcool de açúcares.

No presente relatório descritivo, o "açúcar ou álcool de açúcares" a ser usado como o primeiro excipiente é às vezes abreviado

simplesmente como “o primeiro excipiente”.

Os exemplos do sal do composto (I) inclui um sal farmacologicamente aceitável, tal como um sal com ácido inorgânico, um sal com ácido orgânico, um sal aminoácidos básicos ou ácidos e outros.

5 Os exemplos preferíveis do sal com ácido inorgânico inclui os sais com ácido clorídrico, ácido bromídrico, ácido nítrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico e outros.

Os exemplos preferíveis do sal com ácido orgânico inclui os sais com ácido benzóico, ácido fórmico, ácido acético, ácido trifluoroacético, 10 ácido fumárico, ácido oxálico, ácido tartárico, ácido maléico, ácido cítrico, ácido succínico, ácido málico, ácido metanossulfônico, ácido benzenossulfônico, ácido p-toluenossulfônico e outros.

Os exemplos preferíveis do sal com aminoácido básico inclui os sais com arginina, lisina, ornitina e outros, e os exemplos preferíveis do sal 15 com aminoácido ácido inclui o sais com ácido aspártico, ácido glutâmico e outros.

Os exemplos preferíveis do sal do composto (I) inclui os sais com ácido benzóico, ácido trifluoroacético, ácido p-toluenossulfônico e outros, mais preferivelmente um sal com ácido benzóico.

20 O composto (I) ou um sal deste é preferivelmente um benzoato do composto (I), trifluoroacetato do composto (I), ou p-toluenossulfonato do composto (I), mais preferivelmente benzoato do composto (I) (sendo às vezes abreviado como composto (IA) no presente relatório descritivo).

O teor do composto (I) ou um sal deste é preferivelmente de 25 0,1 a 90 partes em peso, mais preferivelmente de 0,5 a 80 partes em peso, ainda mais preferivelmente 1 a 70 partes em peso, com relação a 100 partes em peso da primeira parte na presente invenção.

Os exemplos do açúcar no primeiro excipiente inclui lactose, sacarose, frutose, glicose e outros, preferivelmente, lactose ou sacarose.

Os exemplos do álcool de açúcares no primeiro excipiente inclui eritritol, manitol, sorbitol, xilitol, maltitol e outros, preferivelmente, eritritol ou manitol, mais preferivelmente manitol.

Estes açúcares e álcoois de açúcares podem ser usados sozinhos, ou dois ou mais tipos destes podem ser usados em combinação.

O primeiro excipiente é preferivelmente lactose, sacarose, eritritol ou manitol, mais preferivelmente manitol.

A quantidade do primeiro excipiente a ser usado na presente invenção é preferivelmente de 5 a 99 partes em peso, mais preferivelmente 10 a 95 partes em peso, ainda mais preferivelmente 20 a 90 partes em peso, com relação a 100 partes em peso da primeira parte acima mencionada.

A razão em peso do composto (I) ou um sal deste com relação ao primeiro excipiente (composto (I) ou um sal deste:primeiro excipiente) é preferivelmente de 0,001 a 15 : 1, mais preferivelmente de 0,005 a 10 : 1, ainda mais preferivelmente de 0,01 a 5 : 1.

A primeira parte acima mencionada pode ter qualquer forma ou tamanho contanto que esta possa formar uma preparação sólida junto com a segunda parte abaixo mencionada, e pode ser administrada (preferivelmente administrada de modo oral) a organismos vivos. Além disso, a primeira parte pode ter qualquer estrutura interior, e o interior pode ser uniforme ou não uniforme.

A primeira parte acima mencionada também pode conter um aditivo convencionalmente usado no campo da preparação farmacêutica. Os exemplos de aditivos inclui os excipientes outros que não açúcares ou álcoois de açúcares, desintegrantes, aglutinantes, lubrificantes, corantes, agentes de ajuste de pH, tensoativos, estabilizantes, acidulantes, flavorizantes, agentes de deslizamento, base de revestimento, aditivo de revestimento e outros. A menos que particularmente indicado, estes aditivos são usados em uma quantidade convencionalmente utilizada no campo da preparação

farmacêutica.

A primeira parte acima mencionada pode ser produzida misturando-se o composto (I) ou um sal deste e o primeiro excipiente e, onde necessário, o aditivo acima mencionado de acordo com um método conhecido por si e então, de acordo com uma forma de dosagem, moldando-se por compressão ou cobrindo-se a segunda parte.

Os exemplos preferíveis do excipiente outro que não açúcar ou álcool de açúcar inclui os amidos tais como amido de milho, amido de batata, amido de trigo, amido de arroz, amido parcialmente pré-gelatinizado, amido pré-gelatinizado, amido poroso e outros; fosfato de cálcio anidro, celulose cristalina (por exemplo, celulose microcristalina), carbonato de cálcio precipitado, silicato de cálcio e outros. Destes, a celulose cristalina é preferível.

A quantidade do excipiente outro que não açúcar ou álcool de açúcar é preferivelmente de 1 a 40 partes em peso, mais preferivelmente 5 a 30 partes em peso, ainda mais preferivelmente 10 a 20 partes em peso, com relação a 100 partes em peso da primeira parte acima mencionada.

Os exemplos preferíveis dos desintegrantes inclui carboximetilcelulose, carboximetilcelulose de cálcio, amido de carboximetil celulose, croscarmelose sódica, croscarmelose de cálcio, crospovidona, hidroxipropilcelulose inferiormente substituída, amido de hidroxipropila e outros. Destes, a croscarmelose sódica é preferível.

A quantidade de desintegrantes ser usada é preferivelmente de 0,1 a 30 partes em peso, mais preferivelmente de 1 a 20 partes em peso, ainda mais preferivelmente de 2 a 10 partes em peso, com relação a 100 partes em peso da primeira parte acima mencionada.

Os exemplos preferíveis do aglutinante inclui celulose cristalina (por exemplo, celulose microcristalina), hidroxipropilcelulose [por exemplo, graus: L, SL, SL-T, SSL (nome comercial); Nippon Soda Co., Ltd.],

hidroxipropilmetilcelulose [por exemplo, TC-5 (graus: MW, E, EW, R, RW) (nome comercial); Shin-Etsu Chemical Co., Ltd.], polivinilpirrolidona, goma arábica e outros. Destes, hidroxipropil-celulose é preferível.

5 A quantidade do aglutinante a ser usada é preferivelmente de 0,1 a 40 partes em peso, mais preferivelmente de 0,5 a 30 partes em peso, ainda mais preferivelmente de 1 a 20 partes em peso, com relação a 100 partes em peso da primeira parte acima mencionada.

10 Os exemplos preferíveis do lubrificante incluem estearato de magnésio, estearato de cálcio, talco, ésteres de sacarose de ácidos graxos, estearil fumarato de sódio e outros. Destes, o estearato de magnésio é preferível.

15 A quantidade do lubrificante a ser usado é preferivelmente de 0,01 a 5 partes em peso, mais preferivelmente de 0,05 a 3 partes em peso, ainda mais preferivelmente de 0,1 a 2 partes em peso, com relação a 100 partes em peso da primeira parte acima mencionada.

20 Os exemplos preferíveis de corante inclui corantes alimentícios tais como Cor Alimentícia Amarela N^o 5, Cor Alimentícia Vermelha N^o 2, Cor Alimentícia Azul N^o 2 e outros, Cor Alimentícia Carmesins, óxido férrico vermelho (trióxido de diferro), óxido férrico amarelo e outros.

Os exemplos preferíveis do agente de ajuste de pH inclui ácido cítrico ou um sal deste, ácido fosfórico ou um sal deste, ácido carbônico ou um sal deste, ácido tartárico ou um sal deste, ácido fumárico ou um sal deste, ácido acético ou sal deste, aminoácido ou um sal deste e outros.

25 Os exemplos preferíveis de tensoativos incluem lauril sulfato de sódio, polisorbate 80, polioxietileno(160)polioxipropileno(30) glicol e outros.

Os exemplos preferíveis de estabilizantes incluem tocoferol, edetato de tetrassódio, amida de ácido nicotínico, ciclodextrinas e outros.

Os exemplos preferíveis de acidulantes incluem ácido ascórbico, ácido cítrico, ácido tartárico, ácido málico e outros.

Os exemplos preferíveis de agentes de sabor incluem mentol, óleo de pimenta, óleo de limão, vanilina e outros.

5 Os exemplos preferíveis de agentes de deslizamento incluem ácido silicílico anidro leve, dióxido de silício hidratado, talco e outros.

Os exemplos preferíveis da base de revestimento incluem base de revestimento de açúcar, base de revestimento da película aquosa, base de revestimento da película entérica, base de revestimento de película de
10 liberação sustentada e outros.

Como a base de revestimento de açúcar, sacarose é usada. Além disso, um ou mais tipos selecionados de talco, carbonato de cálcio precipitado, gelatina, goma arábica, pululano, cera carnaúba e outros podem ser usados em combinação.

15 Os exemplos da base de revestimento da película aquosa incluem os polímeros de celulose tais como hidroxipropilcelulose [por exemplo, graus: L, SL, SL-T, SSL (nome comercial); Nippon Soda Co., Ltd.], hidroxipropilmetilcelulose [por exemplo, TC-5 (graus: MW, E, EW, R, RW) (nome comercial); Shin-Etsu Chemical Co., Ltd.], hidroxietilcelulose,
20 metilhidroxietilcelulose e outros; polímeros sintéticos tais como dietilaminoacetato de polivinil acetal, copolímero de aminoalquilmetacrilato E [Eudragit E (nome comercial)], polivinil-pirrolidona e outros; polissacarídeos tais como pululano e outros; e outros

Os exemplos da base de revestimento da película entérica
25 incluem os polímeros de celulose tais como ftalato de hidroxipropilmetilcelulose, acetatosuccinato de hidroxipropilmetilcelulose, carbóxi-metiletilcelulose, ftalato de acetato de celulose e outros; polímeros do ácido acrílico tais como copolímero L do ácido metacrílico [Eudragit L (nome comercial)], copolímero do ácido metacrílico LD [Eudragit L-30D55 (nome

comercial)], copolímero S do ácido metacrílico [Eudragit S (nome comercial)] e outros; substâncias de ocorrência natural tais como goma laca e outros; e outros.

Os exemplos da base de revestimento de película de liberação sustentada inclui os polímeros de celulose tais como etilcelulose e outros; polímeros do ácido acrílico tais como copolímero RS do metacrilato de aminoalquila [Eudragit RS (nome comercial)], suspensão de copolímero de acrilato de etila/ácido metacrílico metila [Eudragit NE (nome comercial)] e outros; e outros.

Os exemplos preferíveis do aditivo de revestimento incluem agentes de blindagem leves tais como dióxido de titânio e outros, fluidizadores tais como talco e outros, e/ou corantes tais como óxido férrico vermelho (trióxido de ferro), óxido férrico amarelo e outros; plastificadores tais como polietileno glicol [por exemplo, macrogol 6000 (nome comercial)], citrato de trietila, óleo de mamona, polissorbatos e outros; ácidos orgânicos tais como ácido cítrico, ácido tartárico, ácido málico, ácido ascórbico e outros; e outros.

O aditivo acima mencionado pode ser uma mistura de um ou dois tipos em uma razão apropriada.

A primeira parte acima mencionada preferivelmente contém o composto (I) ou um sal deste (preferivelmente benzoato do composto (I)); o primeiro excipiente (preferivelmente manitol); um excipiente outro que não açúcares e álcoois de açúcares (preferivelmente celulose cristalina); um desintegrante (preferivelmente croscarmelose sódica); um aglutinante (preferivelmente hidroxipropilcelulose); e um lubrificante (preferivelmente estearato de magnésio).

(2) Segunda parte

A segunda parte na presente invenção é uma parte (composição) contendo pioglitazona ou um sal deste e, como o segundo

excipiente, açúcar ou álcool de açúcar.

No presente relatório descritivo, o “açúcar ou álcool de açúcar” a ser usado como o segundo excipiente é às vezes simplesmente abreviado como “o segundo excipiente”.

5 Os exemplos do sal de pioglitazona incluem os sais farmacologicamente aceitáveis tais como sais com ácidos inorgânicos, sais com ácidos orgânicos, sais aminoácidos básicos ou ácidos e outros. Como tais sais, aqueles indicados como os exemplos de sal do composto acima mencionado (I) podem ser usados.

10 Os exemplos preferíveis do sal de pioglitazona incluem sais com ácido clorídrico.

Como pioglitazona ou um sal deste, cloridreto de pioglitazona é preferível.

15 O teor da pioglitazona ou um sal deste é preferivelmente de 0,1 a 60 partes em peso, mais preferivelmente de 1 a 50 partes em peso, mais preferivelmente de 2 a 40 partes em peso, com relação a 100 partes em peso da segunda parte acima.

20 Como os açúcares e álcoois de açúcares no segundo excipiente, aqueles indicados como os exemplos de açúcares e álcoois de açúcares do primeiro excipiente acima mencionado podem ser respectivamente usados.

O segundo excipiente é preferivelmente lactose, sacarose, eritritol ou manitol, mais preferivelmente lactose ou manitol.

25 A quantidade do segundo excipiente a ser usado na presente invenção é preferivelmente de 5 a 99 partes em peso, mais preferivelmente de 10 a 95 partes em peso, ainda mais preferivelmente de 20 a 90 partes em peso, com relação a 100 partes em peso da segunda parte acima mencionada.

A razão em peso da pioglitazona ou um sal deste com relação ao segundo excipiente (pioglitazona ou um sal deste: segundo excipiente) é

preferivelmente de 0,001 a 30 : 1, mais preferivelmente de 0,005 a 10 : 1, ainda mais preferivelmente de 0,01 a 1 : 1.

5 A segunda parte acima mencionada pode ter qualquer forma ou tamanho contanto que esta possa formar uma preparação sólida junto com a primeira parte acima mencionada, e pode ser administrada (preferivelmente oralmente administrada) à organismos vivos. Além disso, a segunda parte pode ter qualquer estrutura interior, e o interior pode ser uniforme ou não uniforme.

10 A segunda parte acima mencionada também pode conter um aditivo convencionalmente usado no campo da preparação farmacêutica, e pode ser produzida de acordo com um método conhecido. Os exemplos de aditivos incluem aqueles indicados na primeira parte acima mencionada (por exemplo, excipientes outros que não açúcares e álcoois de açúcares, desintegrantes, aglutinantes, lubrificantes, corantes, agentes que ajustam o pH, tensoativos, estabilizantes, acidulantes, agentes de sabor, fluidizadores, base de revestimento, aditivos de revestimento e outros). A menos que particularmente indicado, estes aditivos são usados em uma quantidade convencionalmente utilizada no campo da preparação farmacêutica.

20 A segunda parte acima mencionada pode ser produzida misturando-se pioglitazona ou um sal deste e o segundo excipiente e, onde necessário, o aditivos acima mencionado de acordo com um método conhecido por si e depois, de acordo com um forma de dosagem, moldando-se por compressão ou cobrindo-se a primeira parte.

25 A quantidade de excipiente outro que não açúcares e álcoois de açúcares a ser usada na segunda parte é preferivelmente de 0,1 a 40 partes em peso, mais preferivelmente 0,1 a 30 partes em peso, ainda mais preferivelmente de 0,1 - 20 partes em peso, com relação a 100 partes em peso da segunda parte acima mencionada.

A quantidade de desintegrantes a ser usada na segunda parte é

preferivelmente de 0,1 a 30 partes em peso, mais preferivelmente de 1^a a 20 partes em peso, ainda mais preferivelmente 2 a 10 partes em peso, com relação a 100 partes em peso da segunda parte acima mencionada.

5 A quantidade de aglutinantes a ser usada na segunda parte é preferivelmente de 0,1 a 30 partes em peso, mais preferivelmente de 0,5 a 20 partes em peso, ainda mais preferivelmente de 1 a 10 partes em peso, com relação a 100 partes em peso da segunda parte acima mencionada.

10 A quantidade de lubrificantes a ser usada na segunda parte é preferivelmente de 0,01 a 5 partes em peso, mais preferivelmente de 0,05 a 1 partes em peso, ainda mais preferivelmente de 0,1 a 0,5 partes em peso, com relação a 100 partes em peso da segunda parte acima mencionada.

A quantidade de outros aditivos a ser usada na segunda parte é a quantidade convencionalmente usada no campo da preparação farmacêutica.

15 A segunda parte acima mencionada preferivelmente contém pioglitazona ou um sal deste (preferivelmente cloridreto de pioglitazona); o segundo excipiente (preferivelmente lactose ou manitol); e um aglutinantes (preferivelmente hidroxipropilcelulose).

20 A razão em peso da segunda parte com relação à primeira parte da preparação sólida da presente invenção (segunda parte: primeira parte) é preferivelmente de 0,01 a 100 : 1, mais preferivelmente de 0,05 a 10 : 1, ainda mais preferivelmente 0,1 a 5 : 1.

O composto (I) e pioglitazona podem ser solvatos (por exemplo, hidratos) ou não solvatos.

25 Além disso, o composto (I) pode ser rotulado com um isótopo (por exemplo, ³H, ¹⁴C, ³⁵S, ¹²⁵I)

Além disso, este pode ser um conversor de deutério em que ¹H é convertido para ²H(D).

A preparação sólida da presente invenção não é particularmente limitada contanto que seja uma preparação em que a primeira

parte e a segunda parte são integralmente formadas, e podem ser produzidas misturando-se estas partes juntos com, onde necessário, os aditivos acima mencionados de acordo com um método conhecido por si, seguido pela moldagem por compressão, ou cobrindo a parte um com a outra parte.

5 Além disso, a preparação sólida da presente invenção pode ter uma camada intermediária inativa entre a primeira parte e a segunda parte.

Quando a preparação sólida da presente invenção tem uma camada intermediária, a camada intermediária é formada na razão de preferivelmente 0,1 a 1000 partes em peso, mais preferivelmente de 0,5 a 500 partes em peso, ainda mais preferivelmente de 1 - 200 partes em peso, com relação a 100 partes em peso da primeira parte.

Quando a preparação sólida da presente invenção tem uma tal camada intermediária, uma influência adversa (armazenagem ou estabilidade química degradadas tal como decomposição de tempo de curso dos ingredientes ativos, atividade diminuída e outros, estabilidade degradada de dissolução tais como mudanças no tempo de curso no modelo de dissolução do ingrediente e outros, e outros) causada pela interação dos ingredientes ativos pode ser eliminada mais eficazmente.

Os exemplos específicos da preparação sólida da presente invenção incluem [1] um tablete revestido contendo o núcleo interno feito da primeira parte e a camada externa feito da segunda parte (às vezes abreviado como “tablete revestido (A)” no presente relatório descritivo); [2] um tablete revestido contendo o núcleo interno feito da segunda parte e a camada externa feito da primeira parte (às vezes abreviado como “tablete revestido (B)” no presente relatório descritivo”; e [3] um tablete de múltiplas camadas contendo a primeira camada feita da primeira parte e a segunda camada feita da segunda parte (às vezes abreviado como “tablete de múltiplas camadas (A)” no presente relatório descritivo).

No tablete revestido (A) acima mencionado, o primeiro e o

segundo excipientes são ambos preferivelmente manitol.

O tablete revestido (A) da presente invenção pode ser produzido, por exemplo, pelas seguintes etapas de produção.

5 O núcleo interno feito da primeira parte pode ser produzido, por exemplo, granulando-se o composto (I) ou um sal deste e o primeiro excipiente junto com, onde necessário, um aditivo. Após a granulação, uma operação tal como secagem, classificação de tamanho, e outras podem ser realizadas como necessário.

10 O aditivo preferivelmente inclui os excipientes outros que não açúcares e álcoois de açúcares (preferivelmente celulose cristalina); desintegrantes (preferivelmente croscarmelose sódica); aglutinantes (preferivelmente hidroxipropilcelulose); e lubrificantes (preferivelmente estearato de magnésio) e outros.

15 O núcleo interno feito da primeira parte acima mencionada pode ser preferivelmente produzido pelas seguintes etapas de produção.

1) composto (I) ou um sal deste (preferivelmente benzoato do composto (I)); o primeiro excipiente (preferivelmente manitol); e excipientes outros que não açúcares e álcoois de açúcares (preferivelmente celulose cristalina) são granulados usando um líquido de dispersão de aglutinantes (preferivelmente hidroxipropilcelulose) em um solvente (por exemplo, água, acetona, álcool etílico, álcool propílico, e uma mistura destes a uma razão apropriada; preferivelmente água).

20

Neste ponto, o líquido de dispersão pode ser qualquer solução e suspensão, e o "líquido de dispersão" no presente relatório descritivo inclui tanto solução quanto suspensão.

25

2) Os grânulos obtidos são secados, medidos e o grânulo moído obtido, um desintegrante (preferivelmente croscarmelose sódica), um lubrificante (preferivelmente estearato de magnésio) e, onde necessário, um excipiente outro que não açúcares e álcoois de açúcares (preferivelmente

celulose cristalina) são misturados.

3) A mistura obtida é moldada por compressão (preferivelmente tabletada).

5 Por outro lado, a camada externa feita da segunda parte pode ser produzida, por exemplo, aplicando-se pioglitazona ou um sal deste e o segundo excipiente junto com, onde necessário, um aditivo à primeira parte acima mencionada.

10 A aplicação pode ser realizada, por exemplo, através da moldagem por compressão, revestimento e outros. O aditivo é preferivelmente um aglutinante (preferivelmente hidroxipropilcelulose) e outros.

A camada externa acima mencionada feita da segunda parte pode ser preferivelmente produzida de acordo com as seguintes etapas de produção.

15 4) O núcleo interno feito da primeira parte é revestido com um líquido de dispersão de pioglitazona ou um sal deste (preferivelmente cloridreto de pioglitazona), o segundo excipiente (preferivelmente manitol) e um aglutinante (preferivelmente hidroxipropilcelulose) em um solvente (por exemplo, água, acetona, álcool etílico, álcool propílico, e uma mistura destes
20 a uma razão apropriada; preferivelmente água).

25 Durante a produção do tablete revestido (A), é preferível formar uma camada intermediária inativa entre um núcleo interno e uma camada externa para evitar um contato direto destes. A camada intermediária contém, por exemplo, a base de revestimento acima mencionada e um aditivo de revestimento. A camada intermediária preferivelmente contém uma base de revestimento de película aquosa (preferivelmente hidroxipropilmetilcelulose) e um glidante (preferivelmente talco).

No tablete revestido (A) acima mencionado, a camada externa é formada em uma proporção de preferivelmente 0,1 a 1000 partes em peso,

mais preferivelmente de 1 a 300 partes em peso, ainda mais preferivelmente de 10 a 100 partes em peso, com relação a 100 partes em peso do núcleo interno.

5 No tablete revestido (A) acima mencionado, além disso, a camada intermediária é formada em uma proporção de preferivelmente 0,1 a 30 partes em peso, mais preferivelmente de 0,5 a 20 partes em peso, ainda mais preferivelmente 1 a 10 partes em peso, com relação a 100 partes em peso do núcleo interno.

10 No tablete revestido (B), acima mencionado o primeiro excipiente é preferivelmente manitol e o segundo excipiente é preferivelmente lactose.

15 O tablete revestido (B) acima mencionado pode ser produzido da mesma maneira como o tablete revestido (A) exceto que a segunda parte é usada como o núcleo interno e a primeira parte é usada como a camada externa.

No tablete revestido (B) acima mencionado, a camada externa é formada em uma proporção de preferivelmente 1 a 300 partes em peso, mais preferivelmente de 5 a 200 partes em peso, ainda mais preferivelmente de 10 a 80 partes em peso, com relação a 100 partes em peso do núcleo interno.

20 No tablete de múltiplas camadas (A) acima mencionado, o primeiro excipiente é preferivelmente manitol e o segundo excipiente é preferivelmente lactose.

O tablete de múltiplas camadas (A) pode ser produzido, por exemplo, de acordo com as seguintes etapas de produção.

25 A primeira camada é produzida misturando-se o composto (I) ou um sal deste e o primeiro excipiente e, onde necessário, um aditivo, e granulando-se a mistura obtida. Após a granulação, uma operação tal como secagem, classificação de tamanho, e outros pode ser realizada como necessário.

Depois, a pioglitazona ou um sal deste e o segundo excipiente são misturados com um aditivo como necessário, e a mistura obtida é sobreposta para formar uma camada na primeira camada acima mencionada o que é seguido pela moldagem por compressão (preferivelmente tabletagem).

5 Neste caso, uma camada intermediária inativa pode ser formada entre as respectivas camadas para evitar um contato direto destes. A camada intermediária contém, por exemplo, os aglutinantes acima mencionados.

10 O tablete de múltiplas camadas (A) pode ser produzido, por exemplo, de acordo com as seguintes etapas de produção.

(1) O composto (I) ou um sal deste (preferivelmente benzoato do composto (I)); o primeiro excipiente (preferivelmente manitol); e um excipiente outro que não açúcares e álcoois de açúcares (preferivelmente celulose cristalina) são granulados com um líquido de dispersão de um
15 aglutinante (preferivelmente hidroxipropilcelulose) em um solvente (por exemplo, água, acetona, álcool etílico, álcool propílico, e uma mistura destes a uma razão apropriada; preferivelmente água).

(2) Os grânulos obtidos são secados, medidos, e o grânulo moído obtido e um desintegrante (preferivelmente croscarmelose sódica), um
20 lubrificante (preferivelmente estearato de magnésio) e, como necessário, um excipiente outro que não açúcares e álcoois de açúcares (preferivelmente celulose cristalina) são misturados para fornecer grânulos.

3-1) Pioglitazona ou um sal deste (preferivelmente cloridreto de pioglitazona); o segundo excipiente (preferivelmente lactose); e um
25 desintegrante (preferivelmente croscarmelose sódica) são granulados com um líquido de dispersão de um aglutinante (preferivelmente hidroxipropilcelulose) em um solvente (por exemplo, água, acetona, álcool etílico, álcool propílico, e uma mistura destes em uma razão apropriada; preferivelmente água).

3-2) Os grânulos obtidos também são granulados com um líquido de dispersão de um aglutinante (preferivelmente hidroxipropilcelulose) e o segundo excipiente (preferivelmente lactose) em um solvente (por exemplo, água, acetona, álcool etílico, álcool propílico, e uma mistura destes a uma razão apropriada; preferivelmente água).

4) Os grânulos obtidos são secados, medidos, e o grânulo moído obtido e um desintegrante (preferivelmente croscarmelose sódica) e um lubrificante (preferivelmente estearato de magnésio) são misturados para fornecer os grânulos.

5) Os grânulos obtidos no 4) acima mencionado e os grânulos no 2) acima mencionado são sobrepostos a cada outro em camadas, seguido pela moldagem por compressão (preferivelmente tabletagem).

A dispersão nas etapas acima mencionadas pode ser qualquer um de solução e suspensão.

A etapa de 3-2) acima mencionada é particularmente importante para o controle da taxa de dissolução de cada ingrediente ativo e elimina uma influência adversa causada por uma interação dos ingredientes ativos.

No tablete de múltiplas camadas (A) acima mencionado, a segunda camada é formada em uma proporção de preferivelmente 1 a 1000 partes em peso, mais preferivelmente de 5 a 500 partes em peso, ainda mais preferivelmente de 10 a 300 partes em peso, com relação a 100 partes em peso do primeiro camada.

No tablete de múltiplas camadas (A) acima mencionado, além disso, a camada intermediária é formada em uma proporção de preferivelmente 0,1 a 1000 partes em peso, mais preferivelmente de 0,5 a 500 partes em peso, ainda mais preferivelmente de 1 a 200 partes em peso, com relação a 100 partes em peso da primeira camada.

Uma cápsula produzida preenchendo-se os tabletes revestidos

(A) ou (B) acima mencionados ou o tablete de múltiplas camadas (A) em uma cápsula (por exemplo, cápsula de gelatina) também é abrangida na preparação sólida da presente invenção.

5 A preparação sólida da presente invenção é preferivelmente o tablete revestido (A) ou o tablete de múltiplas camadas (A), mais preferivelmente o tablete de múltiplas camadas (A).

10 Além disso, uma preparação de revestimento de película produzida revestindo-se com uma película os tabletes revestidos (A), (B) ou tablete de múltiplas camadas (A) acima mencionados com o agente de revestimento acima mencionado e o aditivo de revestimento também é abrangido na preparação sólida da presente invenção.

Além disso, a preparação sólida da presente invenção pode ser estampada ou impressa com letras para discriminação, ou ter uma linha de separação para dividir o tablete.

15 A partir destes aspectos de fácil administração, preparação força e outros, a preparação sólida da presente invenção é preferivelmente revestida com uma película.

20 As operações tais como mistura, moldagem por compressão, revestimento e outros nas etapas de produção acima mencionadas são realizadas de acordo com um método convencionalmente usado no campo técnico das preparações farmacêuticas.

25 A mistura é realizada, por exemplo, usando um misturador tal como um misturador do tipo V, um misturador de báscula e outros; e uma máquina de granulação como um granulador misturador de alta velocidade, um granulador de leito fluido, um granulador de extrusão, um compactador de rolo e outros.

A moldagem por compressão é realizada, por exemplo, usando uma máquina de tabletagem de punção única, uma máquina de tabletagem rotatória e outros.

Quando uma máquina de tabletagem de punção única, uma máquina de tabletagem rotatória e outros são usados, uma pressão de tabletagem de geralmente 1 a 35 kN/cm² (preferivelmente de 5 a 35 kN/cm²) é preferivelmente utilizada. Além disso, para prevenir encapuzamento, uma matrix cônica é preferivelmente usada.

O revestimento é realizado, por exemplo, usando um dispositivo de revestimento de película e outros.

A preparação sólida da presente invenção pode ser administrada sem perigo oral ou parenteralmente a um mamífero (por exemplo, camundongo, rato, coelho, gato, cachorro, bovino, cavalo, macaco, ser humano).

A preparação sólida da presente invenção e cada ingrediente ativo contido na preparação sólida são úteis para a profilaxia ou tratamento de , por exemplo, diabetes [por exemplo, diabetes tipo 1, diabetes tipo 2, diabetes tipo 1,5 (LADA (Diabetes autoimune latente em adultos)), diabetes da gestação, diabetes com secreção de insulina prejudicada, diabetes da obesidade, tolerância à glicose prejudicada (IGT), IFG (Glicose no jejum prejudicada), IFG (Glicemia no jejum prejudicada)], complicações diabéticas [por exemplo, neuropatia, nefropatia, retinopatia, catarata, macroangiopatia, arteriosclerose, osteopenia, coma diabético hiperosmolar, infecções (por exemplo, infecção respiratória, infecção do trato urinário, infecção gastrointestinal, infecções do tecido dérmico macio, infecção dos membros inferiores), gangrena diabética, xerostomia, hipoacusia, distúrbio cerebrovascular, distúrbio na circulação do sangue periférico], obesidade, hiperlipidemia (por exemplo, hipertrigliceridemia, hipercolesterolemia, hipo-HDL-emia, hiperlipemia pósprandial), arteriosclerose (por exemplo, aterosclerose), hipertensão, infarte do miocárdio, angina pectoris, distúrbio cerebrovascular (por exemplo, infarte cerebral, apoplexia cerebral), síndrome da resistência à insulina, síndrome X, síndrome dismetabólica e outros. Além disso, a preparação sólida da presente

invenção também é útil para a prevenção secundária das várias doenças acima mencionadas (por exemplo, prevenção secundária do evento cardiovascular tal como infarte do miocárdio e outros) ou eliminação da progressão [por exemplo, eliminação da progressão da tolerância à glicose prejudicada para 5 diabete; eliminação da progressão de diabete para complicações diabéticas (preferivelmente neuropatia diabética, nefropatia diabética, retinopatia diabética, arteriosclerose)].

A dose da preparação sólida da presente invenção somente precisa ser uma quantidade eficaz do composto (I) ou pioglitazona contida na 10 preparação sólida.

Neste ponto, a quantidade eficaz do composto (I) ou um sal deste é, por exemplo, em geral de 1 a 1000 mg/dia, preferivelmente de 1 a 100 mg/dia, mais preferivelmente 10 a 30 mg/dia, ainda mais preferivelmente 12,5 a 25 mg/dia, como composto (I) (forma livre) por um adulto (peso corporal de 15 60 kg).

No caso da pioglitazona ou um sal deste, a quantidade eficaz deste é em geral de 5 a 100 mg/dia, preferivelmente de 7,5 a 60 mg/dia, mais preferivelmente de 15 a 60 mg/dia, como pioglitazona (forma livre) para um adulto (peso corporal de 60 kg).

A preparação sólida da presente invenção é preferivelmente 20 administrada ao mamífero acima mencionado de 1 a 3 vezes, mais preferivelmente uma vez, com relação ao dia. Particularmente, a preparação sólida da presente invenção é preferivelmente administrada uma vez antes do café da manhã para um mamífero.

Os exemplos específicos particularmente preferíveis da 25 preparação sólida da presente invenção incluem

“tablete revestido contendo cloridreto de pioglitazona (camada externa) 16,53 mg (15 mg como pioglitazona) e benzoato do composto (I) (núcleo interno) 17 mg (12,5 mg como composto (I)) por um tablete”;

“tablete revestido contendo cloridreto de pioglitazona (camada externa) 33,06 mg (30 mg como pioglitazona) e benzoato de composto (I) (núcleo interno) 17 mg (12,5 mg como composto (I)) por um tablete”;

5 “tablete revestido contendo cloridreto de pioglitazona (camada externa) 49,59 mg (45 mg como pioglitazona) e benzoato do composto (I) (núcleo interno) 17 mg (12,5 mg como composto (I)) por um tablete”;

“tablete revestido contendo cloridreto de pioglitazona (camada externa) 16,53 mg (15 mg como pioglitazona) e benzoato do composto (I) (núcleo interno) 34 mg (25 mg como composto (I)) por um tablete”;

10 “tablete revestido contendo cloridreto de pioglitazona (camada externa) 33,06 mg (30 mg como pioglitazona) e benzoato do composto (I) (núcleo interno) 34 mg (25 mg como composto (I)) por um tablete”;

“tablete revestido contendo cloridreto de pioglitazona (camada externa) 49,59 mg (45 mg como pioglitazona) e benzoato do composto (I) (núcleo interno) 34 mg (25 mg como composto (I)) por um tablete”;

15 “tablete revestido contendo cloridreto de pioglitazona (núcleo interno) 49,59 mg (45 mg como pioglitazona) e benzoato do composto (I) (camada externa) 68 mg (50 mg como composto (I)) por um tablete”;

20 “tablete de múltiplas camadas contendo cloridreto de pioglitazona 16,53 mg (15 mg como pioglitazona) e benzoato do composto (I) 17 mg (12,5 mg como composto (I)) por um tablete”;

“tablete de múltiplas camadas contendo cloridreto de pioglitazona 33,6 mg (30 mg como pioglitazona) e benzoato do composto (I) 17 mg (12,5 mg como composto (I)) por um tablete”;

25 “tablete de múltiplas camadas contendo cloridreto de pioglitazona 49,59 mg (45 mg como pioglitazona) e benzoato do composto (I) 17 mg (12,5 mg como composto (I)) por um tablete”;

“tablete de múltiplas camadas contendo cloridreto de pioglitazona 16,53 mg (15 mg como pioglitazona) e benzoato do composto (I)

34 mg (25 mg como composto (I)) por um tablete”;

“tablete de múltiplas camadas contendo cloridreto de pioglitazona 33,06 mg (30 mg como pioglitazona) e benzoato do composto (I) 34 mg (25 mg como composto (I)) por um tablete”; e

5 “tablete de múltiplas camadas contendo cloridreto de pioglitazona 49,59 mg (45 mg como pioglitazona) e benzoato do composto (I) 34 mg (25 mg como composto (I)) por um tablete”.

A preparação sólida da presente invenção é vantajosa no projeto da preparação visto que a taxa de dissolução da pioglitazona ou um sal
10 deste a partir de uma preparação sólida pode ser controlada mudando-se o tipo, a quantidade e outros do segundo excipiente (açúcar ou álcool de açúcar), e/ou mudando o teor da pioglitazona ou um sal deste.

Cada um da preparação sólida da presente invenção e os ingredientes ativos contidos na preparação sólida podem ser usados em
15 combinação com um ou mais agentes farmacêuticos selecionados de um agente terapêutico para diabetes, um agente terapêutico para complicações diabéticas, um agente terapêutico para hiperlipidemia, um agente antiipertensivo, um agente antiobesidade, um diurético, um agente antitrombótico e outros (em seguida às vezes abreviado como medicamento
20 concomitante).

Os exemplos do agente terapêutico para diabetes inclui as preparações de insulina (por exemplo, preparação de insulina animal extraída do pâncreas de bovinos e suínos; preparação de insulina humana sintetizadas
25 pela engenharia genética usando *Escherichia coli* ou levedura; insulina zinco; insulina protamina zinco; fragmento ou derivado de insulina (por exemplo, INS-1), preparação de insulina oral), sensibilizadores de insulina exceto para pioglitazona (por exemplo, rosiglitazona ou um sal deste (preferivelmente maleato), tesaglitazar, ragaglitazar, muraglitazar, edaglitazona, metaglidasen, naveglitazar, AMG-131, THR-0921), inibidores

de α -glucosidase (por exemplo, voglibose, acarbose, miglitol, emiglitalo), biguanidas (por exemplo, metformina, buformina ou sais destes (por exemplo, clorídrico, fumataro, succinato)), secretagogo de insulina [sulfoniluréia (por exemplo, tolbutamida, glibenclamida, gliclazida, clorpropamida, tolazamida, acetoexamida, glicopiramida, glimepirida, glipizida, glibuzol), repaglinida, nateglinida, mitiglinida ou hidrato de sal de cálcio destes], inibidores de dipeptidil peptidase IV outros que não o composto (I) (por exemplo, vildagliptina, sitagliptina, saxagliptina, T-6666, TS-021), β -agonistas (por exemplo, AJ-9677), agonistas GPR40, agonistas do receptor GLP-1 [por exemplo, GLP-1, agente GLP-1MR, NN-2211, AC-2993 (exendin-4), BIM-51077, Aib(8,35)hGLP-1(7,37)NH₂, CJC-1131], agonistas de amilina (por exemplo, pralintida), inibidores de fosfotirosina fosfatase (por exemplo, vanadato de sódio), inibidores de gluconeogenese (por exemplo, inibidor glicogeno fosforilase, inibidor de glicose-6-fosfatase, antagonista de glucagon), SGLUT (co-transportador de sódio-glicose) inibidores (por exemplo, T-1095), inibidores de 11 β -hidroxiesteróide deidrogenase (por exemplo, BVT-3498), adiponectina ou agonistas destes, inibidores IKK (por exemplo, AS-2868), medicamentos que melhoram a resistência à leptina, agonistas do receptor de somatostatina, ativadores de glucocinase (por exemplo, Ro-28-1675), GIP (peptídeo insulínico dependente de glicose) e outros.

Os exemplos dos agentes terapêuticos para complicações diabéticas inclui inibidores de aldose reductase (por exemplo, tolrestat, eplrestat, zenarestat, zopolrestat, minalrestat, fidarestat, CT-112), fatores neurotróficos e medicamentos de aumento destes (por exemplo, NGF, NT-3, BDNF, agente que promove a produção/secreção de neurotrofina descrita na WO 01/14372 (por exemplo, 4-(4-clorofenil)-2-(2-metil-1-imidazolil)-5-[3-(2-metilfenóxi)propil]oxazol)), promotores da regeneração dos nervos (por exemplo, Y-128), inibidores de PKC (por exemplo, mesilato de

ruboxistaurina), inibidores de AGE (por exemplo, ALT946, pimagedina, brometo de N-fenaciltiazólio (ALT766), ALT-711, EXO-226, piridorina, piridoxamina), descontaminantes ativos de oxigênio (por exemplo, ácido tiótico), vasodiladores cerebrais (por exemplo, tiapurida, mexiletinas),
5 agonistas de do receptor de somatostatina (por exemplo, BIM23190), e inibidores cinase-1 (ASK-1) que regulam o sinal de apoptose.

Os exemplos do agente terapêutico para hiperlipidemia incluem os inibidores de HMG-CoA reductase (por exemplo, pravastatina, sinvastatina, lovastatina, atorvastatina, fluvastatina, pitavastatina,
10 rosuvastatina ou um sal destes (por exemplo, sal de sódio, sal de cálcio)), inibidores de esqualeno sintase (por exemplo, acetato de lapaquistato), compostos de fibrato (por exemplo, bezafibrato, clofibrato, sinfibrato, clinofibrato), inibidores de ACAT (por exemplo, avasimiba, eflucimiba), resinas de troca de ânions (por exemplo, colestiramina), probucol,
15 medicamentos de ácido nicotínico (por exemplo, nicomol, niceritrol), icosapentato de etila, fitosterol (por exemplo, soisterol, γ -orizanol) e outros.

Os exemplos dos agentes antiipertensivos incluem os inibidores de enzimas que convertem angiotensina (por exemplo, captoprila, enalaprila, delapirila), antagonistas do receptor de angiotensina II
20 (por exemplo, cilexetil candesartano, losartano, eprosartano, valsartano, telmisartano, irbesartano, tasesartano, ácido 1-[[[2'-(2,5-diidro-5-oxo-4H-1,2,4-oxadiazol-3-il)bifenil-4-il]metil]-2-etóxi-1H-benzimidazol-7-carboxílico), antagonistas de cálcio (por exemplo, manidipina, nifedipina, amlodipina, efonidipina, nicardipina), abridores do canal de
25 potássio (por exemplo, levcromacalima, L-27152, AL 0671, NIP-121), clonidina e outros.

Os exemplos de agentes de obesidade incluem os agentes anti-obesidade agindo no sistema nervoso central (por exemplo, dexfenfluramina, fenfluramina, fentermina, sibutramina, anfepramona, dexamfetamina,

mazindol, fenilpropanolamina, clobenzorex; antagonistas do receptor de MCH (por exemplo, SB-568849; SNAP-7941; compostos descritos na WO 01/82925 e WO 01/87834); antagonistas do neuropeptídeo Y (por exemplo, CP-422935); antagonistas do receptor canabinóide (por exemplo, SR-141716, SR-147778); antagonistas de grelina), inibidores da lipase pancreática (por exemplo, orlistat, cetilistat), β agonistas (por exemplo, AJ-9677), peptídeos anoréticos (por exemplo, leptina, CNTF (fator neuropático ciliar)), agonistas de colecistocinina (por exemplo, lintitripta, FPL-15849), restringente de alimentação (por exemplo, P-57) e outros.

10 Os exemplos de diuréticos incluem os derivados de xantina (por exemplo, salicilato de teobromina sódica, salicilato de teobromina cálcica), preparações de tiazida (por exemplo, etiazida, ciclopentiazida, triclorometiazida, hidroclorotiazida, hidroflumetiazida, benzilidroclorotiazida, penflutizida, politiazida, meticlotiazida), preparações de antialdosterona (por exemplo, espironolactona, triantereno), inibidores de anidrase carbônica (por exemplo, acetazolamida), agentes de clorobenzenossulfonamida (por exemplo, clortalidona, mefrusida, indapamida), azosemida, isosorbida, ácido etacrínico, piretanida, bumetanida, furosemida e outros.

20 Os Exemplos de agentes antitrombóticos incluem as heparinas (por exemplo, heparina sódica, heparina cálcica, dalteparina sódica), varfarinas (por exemplo, varfarina potássica), medicamentos anti-trombina (por exemplo, aragatrobano), agentes trombolíticos (por exemplo, urocinase, tisocinase, alteplase, nateplase, monteplase, pamiteplase),
25 inibidores de agregação de plaquetas (por exemplo, ticlopidina clorídrica, cilostazol, icosapentato de etila, beraprost sódico, sarpogrelato clorídrico) e outros.

Dos medicamentos de combinação acima mencionados, preparação de insulina, inibidores de α -glucosidase (preferivelmente

voglibose, acarbose), biguanidas (preferivelmente metformina clorídrico), sulfoniluréias (preferivelmente glimepirida) são preferíveis.

5 Quando a preparação sólida da presente invenção e um medicamento concomitante são usados em combinação, o tempo de administração destes não é limitado, e a preparação sólida da presente invenção e o medicamento de combinação podem ser administrados simultaneamente para um paciente da administração, ou pode ser administrado em uma maneira coordenada.

10 Além disso, a preparação sólida da presente invenção e o medicamento concomitante podem ser administrados como preparações separadas para um paciente da administração, ou a preparação sólida da presente invenção e o medicamento concomitante podem ser administrados para um paciente da administração como uma preparação única contendo a preparação sólida da presente invenção e o medicamento
15 concomitante.

A dose do medicamento concomitante pode ser apropriadamente determinada com base na dose clinicamente utilizada de cada medicamento. Além disso, a razão de mistura da preparação sólida da presente invenção e o medicamento concomitante podem ser apropriadamente
20 determinada de acordo o paciente da administração, via de administração, doença alvo, condição, combinação e outros. Por exemplo, quando o paciente da administração é um ser humano, o medicamento concomitante pode ser usado em uma quantidade de 0,01 a 100 partes em peso para 1 parte em peso da preparação sólida da presente invenção.

25 O uso do medicamento concomitante deste modo fornece efeitos superiores tais como 1) ação aumentada da preparação sólida da presente invenção ou o medicamento concomitante (efeito sinérgico das ações dos agentes farmacêuticos), 2) dose reduzida da preparação sólida da presente invenção ou o medicamento de combinação (efeito de redução da

dose dos agentes farmacêuticos se comparado à do administração simples), 3) ação secundária reduzida da preparação sólida da presente invenção ou do medicamento concomitante, e outros.

5 A presente invenção é explicada em mais detalhes no seguinte se referindo ao Exemplo, Exemplo Comparativo e Exemplos Experimentais, que não devem ser entendidos como limitativos.

Como aditivos para as preparações farmacêuticas no seguintes Exemplos e Exemplos Comparativos, os produtos compatíveis com a Japanese Pharmacopoeia 15^a edição, Japanese Pharmacopoeia Japanese
10 Pharmaceutical Codex ou Japanese Pharmaceutical Excipients 2003 foram usados.

Exemplo 1

De acordo com a formulação apresentada na tabela 1, o tablete de múltiplas camadas (A) da presente invenção foi produzido. (1)
15 Hidroxipropilcelulose (grau L, Nippon Soda Co., Ltd.; 2190 g) foi dissolvido em água purificada (34310 g) para fornecer uma solução aglutinante (I). O composto (IA) (benzoato do composto (I); 26520 g), manitol (32370 g) e celulose microcristalina (3900 g) foram uniformemente misturados em um granulador de leito fluido (WSG-60, POWREX CORPORATION),
20 e a mistura foi granulada enquanto pulverizando uma solução aglutinante (I) (32500 g) e secada para fornecer um grânulo. Uma parte do grânulo obtido foi pulverizada com um moínho de triagem (P-7S, Showa Chemical Machinery) e uma malha de perfuração de 1,5 mm Φ para fornecer um grânulo moído. A uma parte (60.180 g) do grânulo moído obtido
25 foram adicionadas celulose microcristalina (7250 g), croscarmelose sódica (4350 g) e estearato de magnésio (725 g), e a mistura foi misturada em um misturador de báscula (TM-4005, Showa Chemical Machinery) para fornecer grânulo (I).

(2) Hidroxipropilcelulose (grau L, Nippon Soda Co., Ltd.;

1.802 g) foi dissolvido em água purificada (34290 g) para fornecer uma solução aglutinante (II). Hidroxipropilcelulose (grau L, Nippon Soda Co., Ltd.; 1976 g) foi dissolvido em água purificada (73320 g), e lactose (18720 g) foi nesta dispersada para fornecer uma suspensão (I). Cloridreto de pioglitazona (20330 g), lactose (30520 g) e croscarmelose sódica (2706 g) foram uniformemente misturados em um granulador de leite fluido (WSG-60, POWREX CORPORATION), e a mistura foi granulada enquanto pulverizando uma solução aglutinante (II) (27920 g), pulverizada com uma suspensão (I) (74130 g), e depois secada para fornecer um grânulo. Uma parte do grânulo obtido foi pulverizada com um moinho de triagem (P-7S, Showa Chemical Machinery) e um malha de perfuração de 1,5 mm Φ para fornecer um grânulo moído. A uma parte (66050 g) do grânulo moído obtido foram adicionados croscarmelose sódica (2075 g) e estearato de magnésio (273,6 g), e estes foram misturados em um misturador de balança (TM-400S, Showa Chemical Machinery) para fornecer um grânulo (II).

(3) O grânulo (I) (100 mg) e o grânulo (II) (180 mg) foram formados em um multi-camada através de uma máquina de tabletagem rotatória (AQUA 08242L2JI, Kikusui Seisakusho) usando uma perfuração de 8,5 mm Φ para fornecer um tablete plano.

(4) Hidroxipropilmetilcelulose (TC-5 RW, Shin-Etsu Chemical Co., Ltd.; 390 g) e talco (60 g) foram dispersados em água purificada (3500 g) para fornecer a dispersão (I). Dióxido de titânio (35 g) e óxido férrico vermelho (15 g) foram dispersados em água purificada (750 g) para fornecer a dispersão (II). A dispersão (II) e água purificada (250 g) foram adicionadas à dispersão (I), e estas foram misturadas agitando-se em um agitador (LR400D, Yamato Scientific Co., Ltd.) para fornecer uma solução de revestimento (I). A solução de revestimento (I) foi pulverizada em uma máquina de revestimento (DRC-650, POWREX CORPORATION) no tablete plano obtido em (3) até o peso do tablete plano aumentar em 10 mg por

tablete para fornecer o tablete de múltiplas camadas (A) contendo o composto (I) (25 mg) e pioglitazona (45 mg) por tablete.

Tabela 1

	Componente	Quantidade de formulação
Camada contendo o composto (I)	Composto (IA)	34 mg
	Manitol	41,5 mg
	Celulose microcristalina	15 mg
	Hidroxipropilcelulose	2,5 mg
	Croscarmelose sódica	6 mg
	Estearato de magnésio	1 mg
Camada contendo Pioglitazona	Cloridreto de pioglitazona	49,59 mg
	Lactose	110,43 mg
	Hidroxipropilcelulose	7,2 mg
	Croscarmelose sódica	12,06 mg
	Estearato de magnésio	0,72 mg
Revestimento de película	Hidroxipropilmetilcelulose	7,8 mg
	Talco	1,2 mg
	dióxido de titânio	0,7 mg
	óxido férrico vermelho	0,3 mg

Exemplo 2

5 De acordo com a formulação apresentada na tabela 2, o tablete revestido (A da presente invenção foi produzido.

(1) Hidroxipropilcelulose (grau L, Nippon Soda Co., Ltd.; 2460 g) foi dissolvido em água purificada (38540 g) para fornecer uma solução aglutinante (I). O composto (IA) (7480 g), manitol (50600 g) e
 10 celulose microcristalina (11550 g) foram uniformemente misturados em um granulador de leito fluido (WSG-60, POWREX CORPORATION), e a mistura foi granulada enquanto pulverizando uma solução aglutinante (I) (33000 g) e secada para fornecer um grânulo. Uma parte do grânulo obtido foi pulverizada com um moínho de triagem (P-7S, Showa Chemical Machinery)
 15 e uma malha de perfuração de 1,5 mmΦ para fornecer um grânulo moído. A uma parte (67380 g) do grânulo moído obtido foram adicionados croscarmelose sódica (4347 g) e estearato de magnésio (724,5 g), e estes foram misturados em um misturador de báscula (TM-400S, Showa Chemical Machinery) para fornecer os grânulos.

20 Os grânulos obtidos foram tabletados através de uma máquina

de tabletagem rotatória (AQUARIUS 0836SS2JII, Kikusui Seisakusho) usando uma perfuração de 9,5 mm Φ em um peso de 350 mg para fornecer um composto de tablete plano contendo (I) (25 mg) por tablete.

(2) Hidroxipropilmetilcelulose (TC-5 EW, Shin-Etsu Chemical Co., Ltd.; 5771 g) e talco (641.3 g) foram dissolvidos ou colocados em suspensão em água purificada (36340 g) para fornecer uma solução de revestimento (I). A solução de revestimento (I) foi pulverizada em uma máquina de revestimento (DRC-1200DS, POWREX CORPORATION) no tablete plano obtido em (1) até o peso do tablete plano aumentar em 15 mg por tablete para fornecer o tablete revestido (I).

(3) Cloridreto de pioglitazona (6360 g), hidroxipropilcelulose (grau SL-T, Nippon Soda Co., Ltd.; 384.8 g) e manitol (12490 g) foram dissolvidos ou colocados em suspensão em água purificada (128200 g) para fornecer uma solução de revestimento (II). A solução de revestimento (II) foi pulverizada em uma máquina de revestimento (DRC-1200, POWREX CORPORATION) no tablete revestido (I) obtido em (2) até o peso do tablete revestido aumentar em 150 mg por tablete para fornecer o tablete revestido (II).

(4) Hidroxipropilmetilcelulose (HPMC) (TC-5 EW, Shin-Etsu Chemical Co., Ltd.; 5131 g) e macrogol 6000 (1026 g) foram dissolvidos em água purificada (30550 g) para fornecer uma solução HPMC (I). Dióxido de titânio (478,8 g) e óxido férrico vermelho (205,2 g) foram dispersados em água purificada (8208 g) para fornecer a dispersão (I). A dispersão (I) foi adicionada à solução de HPMC (I), e estas foram misturadas agitando-se em um agitador (MXD-2302, Satake Chemical Equipment Mfg Ltd.) para fornecer uma solução de revestimento (III). A solução de revestimento (III) foi pulverizada em uma máquina de revestimento (DRC-1200, POWREX CORPORATION) no tablete revestido (II) obtido em (3) até o peso do tablete revestido aumentar em 15 mg por tablete para fornecer o tablete revestido (A)

contendo o composto (I) (25 mg) e pioglitazona (45 mg) por tablete.

Tabela 2

	Componente	Quantidade de formulação
Tablete plano contendo o composto I	Composto (IA)	34 mg
	Manitol	230 mg
	Celulose microcristalina	52,5 mg
	Hidroxipropilcelulose	9 mg
	Croscarmelose sódica	21 mg
	Estearato de magnésio	3,5 mg
Camada Intermediária	Hidroxipropilmetilcelulose	13,5 mg
	Talco	1,5 mg
Camada contendo pioglitazona	Cloridreto de pioglitazona	49,59 mg
	Manitol	97,41 mg
	Hidroxipropilcelulose	3 mg
Revestimento de película	Hidroxipropilmetilcelulose	11,25 mg
	Macrogol 6000	2,25 mg
	Dióxido de titânio	1,05 mg
	Óxido férrico vermelho	0,45 mg

Exemplo 3

De acordo com a formulação apresentada na tabela 3, o tablete revestido (B) da presente invenção foi produzido.

(1) Hidroxipropilcelulose (grau L, Nippon Soda Co., Ltd.; 450 g) foi dissolvido em água purificada (7050 g) para fornecer uma solução aglutinante (I). Cloridreto de pioglitazona (4959 g), lactose (11451 g) e carmelose de cálcio (540 g) foram uniformemente misturados em um granulador de leite fluido (FD-S2, POWREX CORPORATION), e a mistura foi granulada enquanto pulverizando uma solução aglutinante (I), e secada para fornecer um grânulo contendo pioglitazona. Uma parte do grânulo obtido (3 lotes) foi pulverizada com um moínho de triagem (P-3, Showa Chemical Machinery) e uma 1.5 malha de perfuração de mm Φ para fornecer um grânulo moído. A uma parte (46980 g) do grânulo moído obtido foram adicionados carmelose de cálcio (1458 g) e estearato de magnésio (162 g), e estes foram misturados em um misturador de báscula (TM20-0-0, Suehiro Kakouki) para fornecer grânulos. Os grânulos obtidos foram tabletados em uma máquina de tabletagem rotatória (Correct 19K, Kikusui Seisakusho) usando uma perfuração de 7,5 mm Φ em um peso de 180 mg para fornecer o

tablete plano contendo pioglitazona (45 mg) por tablete.

(2) Hidroxipropilmetilcelulose (TC-5 EW, Shin-Etsu Chemical Co., Ltd.; 45 g) e macrogol 6000 (5 g) foram dissolvidos em água purificada (450 g) para fornecer uma solução de revestimento (I). A solução de revestimento (I) foi pulverizada em uma máquina de revestimento (HC-LABO, Freund Corporation) no tablete plano obtido em (1) até o peso do tablete plano aumentar em 10 mg por tablete para fornecer o tablete revestido (I).

(3) Composto (IA) (272 g), hidroxipropilcelulose (grau SL-T, Nippon Soda Co., Ltd.; 24 g) e manitol (104 g) foram dissolvidos ou colocados em suspensão em água purificada (2000 g) para fornecer uma solução de revestimento (II). A solução de revestimento (II) foi pulverizada em uma máquina de revestimento (HC-LABO, Freund Corporation) no tablete revestido (I) obtido em (2) até o peso do tablete revestido aumentar em 100 mg por tablete para fornecer o tablete revestido (B) contendo o composto (I) (50 mg) e pioglitazona (45 mg) por tablete.

Tabela 3

	componente	Quantidade de formulação
Tablete plano contendo pioglitazona	Cloridreto de pioglitazona	49,59 mg
	Lactose	114,51 mg
	Hidroxipropilcelulose	4,5 mg
	Carmelose cálcica	10,8 mg
	Estearato de magnésio	0,6 mg
Camada intermediária	Hidroxipropilmetilcelulose	9 mg
	Macrogol 6000	1 mg
Composto contendo camada (I)	Composto (IA)	68 mg
	Manitol	26 mg
	Hidroxipropilcelulose	6 mg

De acordo com a formulação apresentada na tabela 4, o tablete revestido (A) da presente invenção foi produzido.

(1) Hidroxipropilcelulose (grau L, Nippon Soda Co., Ltd.; 2460 g) foi dissolvido em água purificada (38540 g) para fornecer uma solução aglutinante (I). O composto (IA) (3740 g), manitol (54340 g) e celulose microcristalina (3850 g) foram uniformemente misturados em um

granulador de leito fluido (WSG-60, POWREX CORPORATION), e a mistura foi granulada enquanto pulverizando uma solução aglutinante (I) (33000 g) e secada para fornecer um grânulo. Uma parte do grânulo obtido foi pulverizada com um moinho de triagem (P-7S, Showa Chemical Machinery) e uma malha de perfuração 1,5 mm Φ para fornecer um grânulo moído. A uma parte (60130 g) do grânulo moído obtido foram adicionados celulose microcristalina (7245 g), croscarmelose sódica (4347 g) e estearato de magnésio (724,5 g), e estes foram misturados em um misturador de báscula (TM-400S, Showa Chemical Machinery) para fornecer os grânulos. Os grânulos obtidos foram tabletados através de uma máquina de tabletagem rotatória (AQUARIUS 0836SS2JII, Kikusui Seisakusho) usando uma perfurao de um 9,5 mm Φ em um peso de 350 mg para fornecer o tablete plano contendo o composto (I) (12,5 mg) por tablete.

(2) Hidroxipropilmetilcelulose (TC-5 EW, Shin-Etsu Chemical Co., Ltd.; 5771 g) e talco (641,3 g) foram dissolvidos ou colocados em suspensão em água purificada (36340 g) para fornecer uma soluo de revestimento (I). A soluo de revestimento (I) foi pulverizada em uma máquina de revestimento (DRC-1200DS, POWREX CORPORATION) no tablete plano obtido em (1) até o peso do tablete plano aumentar em 15 mg por tablete para fornecer o tablete revestido (I).

(3) Cloridreto de pioglitazona (2069 g), hidroxipropilcelulose (grau SL-T, Nippon Soda Co., Ltd.; 375.5 g) e manitol (15580 g) foram dissolvidos ou colocados em suspensão em água purificada (106400 g) para fornecer uma soluo de revestimento (II). A soluo de revestimento (II) foi pulverizada em uma máquina de revestimento (DRC-1200DS, POWREX CORPORATION) no tablete revestido (I) obtido em (2) até o peso do tablete revestido aumentar em 150 mg por tablete para fornecer o tablete revestido (II).

(4) Hidroxipropilmetilcelulose (HPMC) (TC-5 EW, Shin-Etsu

Chemical Co., Ltd.; 5131 g) e macrogol 6000 (1026 g) foram dissolvidos em água purificada (29640 g) para fornecer uma solução de HPMC (I). Dióxido de titânio (663.5 g) e óxido férrico amarelo (20,52 g) foram dispersados em água purificada (9120 g) para fornecer a dispersão (I). A dispersão (I) foi adicionada a uma solução de HPMC (I), e estes foram misturados agitando-se em um agitador (MXD-2302, Satake Chemical Equipment Mfg Ltd.) para fornecer uma solução de revestimento (III). A solução de revestimento (III) foi pulverizada em uma máquina de revestimento (DRC-1200DS, POWREX CORPORATION) no tablete revestido (II) obtido em (3) até o peso do tablete revestido aumentar em 15 mg por tablete para fornecer o tablete revestido (III).

(5) Macrogol 6000 (1848 g) foi dissolvido em água purificada (16630 g) para fornecer uma solução de revestimento (IV). A solução de revestimento (IV) foi pulverizada em uma máquina de revestimento (DRC-1200DS, POWREX CORPORATION) no tablete revestido (III) obtido em (4) até o peso do tablete revestido aumentar em 0,25 mg por tablete para fornecer o tablete revestido (A) contendo o composto (I) (12.5 mg) e pioglitazona (15 mg) por tablete.

Tabela 4

	Componente	Quantidade da formulação
Composto contendo um tablete plano (I)	Composto (IA)	17 mg
	Manitol	247 mg
	Celulose microcristalina	52,5 mg
	Hidroxipropilcelulose	9 mg
	Croscarmelose sódica	21 mg
	Estearato de magnésio	3,5 mg
Camada intermediária	Hidroxipropilmetilcelulose	13,5 mg
	Talco	1,5 mg
Camada contendo pioglitazona	Cloridreto de pioglitazona	16,53 mg
	Manitol	130,47 mg
	Hidroxipropilcelulose	3 mg
Revestimento de película	Hidroxipropilmetilcelulose	11,25 mg
	Macrogol 6000	2,25 mg
	Dióxido de titânio	1,455 mg
	Óxido férrico amarelo	0,045 mg
	Macrogol 6000	0,25 mg

Exemplo 5

De acordo com a formulação apresentada na tabela 5, o tablete revestido (A) da presente invenção foi produzido.

(1) Hidroxipropilcelulose (grau L, Nippon Soda Co., Ltd.; 2460 g) foi dissolvido em água purificada (38540 g) para fornecer uma solução aglutinante (I). O composto (IA) (3740 g), manitol (54340 g) e celulose microcristalina (3850 g) foram uniformemente misturados em um granulador de leite fluido (WSG-60, POWREX CORPORATION), e a mistura foi granulada enquanto pulverizando uma solução aglutinante (I) (33000 g) e secada para fornecer um grânulo. Uma parte do grânulo obtido foi pulverizada com um moinho de triagem (P-7S, Showa Chemical Machinery) e uma malha de perfuração de 1,5 mm Φ para fornecer um grânulo moído. A uma parte (60130 g) do grânulo moído obtido foram adicionados celulose microcristalina (7245 g), croscarmelose sódica (4347 g) e estearato de magnésio (724, 5 g), e estes foram misturados em um misturador de báscula (TM-400S, Showa Chemical Machinery) para fornecer os grânulos. Os grânulos obtidos foram tabletados através de uma máquina de tabletagem rotatória (AQUARIUS 0836SS2JII, Kikusui Seisakusho) usando uma perfuração de 9,5 mm Φ em um peso de 350 mg para fornecer o tablete plano contendo o composto (I) (12.5 mg) por tablete.

(2) Hidroxipropilmetilcelulose (TC-5 EW, Shin-Etsu Chemical Co., Ltd.; 5771 g) e talco (641,3 g) foram dissolvidos ou colocados em suspensão em água purificada (36340 g) para fornecer uma solução de revestimento (I). A solução de revestimento (I) foi pulverizada em uma máquina de revestimento (DRC-1200DS, POWREX CORPORATION) no tablete plano obtido em (1) até o peso do tablete plano aumentar em 15 mg por tablete para fornecer o tablete revestido (I).

(3) Cloridreto de pioglitazona (4139 g), hidroxipropilcelulose (grau SL-T, Nippon Soda Co., Ltd.; 375.5 g) e manitol (13510 g) foram dissolvidos ou colocados em suspensão em água purificada (106400 g) para fornecer uma solução de revestimento (II). A solução de revestimento (II) foi pulverizada em uma máquina de revestimento (DRC-1200DS, POWREX CORPORATION) no tablete revestido (I) obtido em (2) até o peso do tablete revestido aumentar em 150 mg por tablete para fornecer o tablete revestido (II).

(4) Hidroxipropilmetilcelulose (HPMC) (TC-5 EW, Shin-Etsu Chemical Co., Ltd.; 5131 g) e macrogol 6000 (1026 g) foram dissolvidos em água purificada (29640 g) para fornecer uma solução de HPMC (I). O dióxido de titânio (663,5 g), óxido férrico amarelo (14,36 g) e óxido férrico vermelho (6,156 g) foram dispersados em água purificada (9120 g) para fornecer a dispersão (I). A dispersão (I) foi adicionada à solução de HPMC (I), e estes foram misturados agitando-se em um agitador (MXD-2302, Satake Chemical Equipment Mfg Ltd.) para fornecer uma solução de revestimento (III). A solução de revestimento (III) foi pulverizada em uma máquina de revestimento (DRC-1200DS, POWREX CORPORATION) no tablete revestido (II) obtido em (3) até o peso do tablete revestido aumentar em 15 mg por tablete para fornecer o tablete revestido (III).

(5) Macrogol 6000 (1848 g) foi dissolvido em água purificada (16630 g) para fornecer uma solução de revestimento (IV). A solução de revestimento (IV) foi pulverizada em uma máquina de revestimento (DRC-1200DS, POWREX CORPORATION) no tablete revestido (III) obtido em (4) até o peso do tablete revestido aumentar em 0,25 mg por tablete para fornecer o tablete revestido (A) contendo o composto (I) (12,5 mg) e pioglitazona (30 mg) por tablete.

Tabela 5

	Componente	Quantidade de formulação
Tablete plano contendo composto (I)	Composto (IA)	17 mg
	Manitol	247 mg
	Celulose microcristalina	52,5 mg
	Hidroxipropilcelulose	9 mg
	Croscarmelose sódica	21 mg
	Estearato de magnésio	3,5 mg
Camada intermediária	Hidroxipropilmetilcelulose	13,5 mg
	Talco	1,5 mg
Camada contendo pioglitazona	Cloridreto de pioglitazona	33,06 mg
	Manitol	113,94 mg
	Hidroxipropilcelulose	3 mg
Revestimento de película	Hidroxipropilmetilcelulose	11,25 mg
	Macrogol 6000	2,25 mg
	Dióxido de titânio	1,455 mg
	Óxido férrico amarelo	0,0315 mg
	Óxido férrico vermelho	0,0135 mg
	Macrogol 6000	0,25 mg

Exemplo 6

De acordo com a formulação apresentada na tabela 6, e através de um método similar àquele do Exemplo 4, o tablete revestido (A) contendo o composto (I) (12,5 mg) e pioglitazona (45 mg) por tablete foi obtido.

Tabela 6

	Componente	Quantidade de formulação
Tablete plano contendo composto (I)	Composto (IA)	17 mg
	Manitol	247 mg
	Celulose microcristalina	52,5 mg
	Hidroxipropilcelulose	9 mg
	Croscarmelose sódica	21 mg
	Estearato de magnésio	3,5 mg
Camada intermediária	Hidroxipropilmetilcelulose	13,5 mg
	Talco	1,5 mg
Camada contendo pioglitazona	Cloridreto de pioglitazona	49,59 mg
	Manitol	97,41 mg
	Hidroxipropilcelulose	3 mg
Revestimento de película	Hidroxipropilmetilcelulose	11,25 mg
	Macrogol 6000	2,25 mg
	Dióxido de titânio	1,35 mg
	Óxido férrico vermelho	0,15 mg
	Macrogol 6000	0,25 mg

Exemplo 7

De acordo com a formulação apresentada na tabela 7, e através de um método similar àquele do Exemplo 4, o tablete revestido (A) contendo o composto (I) (25 mg) e pioglitazona (15 mg) por tablete foi obtido.

5 Tabela 7

	Componente	Quantidade de formulação
Tablete plano contendo composto (I)	Composto (IA)	34 mg
	Manitol	230 mg
	Celulose microcristalina	52,5 mg
	Hidroxipropilcelulose	9 mg
	Croscarmelose sódica	21 mg
	Estearato de magnésio	3,5 mg
Camada intermediária	Hidroxipropilmetilcelulose	13,5 mg
	Talco	1,5 mg
Camada contendo pioglitazona	Cloridreto de pioglitazona	16,53 mg
	Manitol	130,47 mg
	Hidroxipropilcelulose	3 mg
Revestimento de película	Hidroxipropilmetilcelulose	11,25 mg
	Macrogol 6000	2,25 mg
	Dióxido de titânio	1,35 mg
	Óxido férrico amarelo	0,15 mg
	Macrogol 6000	0,25 mg

Exemplo 8

De acordo com a formulação apresentada na tabela 8, o tablete revestido (A) da presente invenção foi produzido.

(1) Hidroxipropilcelulose (grau L, Nippon Soda Co., Ltd.; 2460 g) foi dissolvido em água purificada (38540 g) para fornecer uma solução aglutinante (I). O composto (IA) (7480 g), manitol (50600 g) e celulose microcristalina (3850 g) foram uniformemente misturados em um granulador de leito fluido (WSG-60, POWREX CORPORATION), e a mistura foi granulada enquanto pulverizando uma solução aglutinante (I) (33000 g) e secada para fornecer um grânulo. Uma parte do grânulo obtido foi pulverizada com um moinho de triagem (P-7S, Showa Chemical Machinery) e uma malha de perfuração de 1,5 mm Φ para fornecer um grânulo moído. A uma parte (60130 g) do grânulo moído obtido foram adicionados celulose microcristalina (7245 g), croscarmelose sódica (4347 g) e estearato de

magnésio (724, 5 g), e estes foram misturados em um misturador de báscula (TM-400S, Showa Chemical Machinery) para fornecer os grânulos. Os grânulos obtidos foram tabletados através de uma máquina de tabletagem rotatória (AQUARIUS 0836SS2JII, Kikusui Seisakusho) usando uma
5 perfurao de 9,5 mm Φ em um peso de 350 mg para fornecer um tablete plano contendo o composto (I) (25 mg) por tablete.

(2) Hidroxipropilmetilcelulose (TC-5 EW, Shin-Etsu Chemical Co., Ltd.; 5771 g) e talco (641,3 g) foram dissolvidos ou colocados em suspensão em água purificada (36340 g) para fornecer uma soluo de revestimento (I). A soluo de revestimento (I) foi pulverizada em uma
10 máquina de revestimento (DRC-1200DS, POWREX CORPORATION) no tablete plano obtido em (1) até o peso do tablete plano aumentar em 15 mg por tablete para fornecer o tablete revestido (I).

(3) Cloridreto de pioglitazona (4139 g), hidroxipropilcelulose
15 (grau SL-T, Nippon Soda Co., Ltd.; 375,5 g) e manitol (13510 g) foram dissolvidos ou colocados em suspensão em água purificada (106400 g) para fornecer uma soluo de revestimento (II). A soluo de revestimento (II) foi pulverizada em uma máquina de revestimento (DRC-1200DS, POWREX CORPORATION) no tablete revestido (I) obtido em (2) até o peso do tablete
20 revestido aumentar em 150 mg por tablete para fornecer o tablete revestido (II).

(4) Hidroxipropilmetilcelulose (HPMC) (TC-5 EW, Shin-Etsu Chemical Co., Ltd.; 5131 g) e macrogol 6000 (1026 g) foram dissolvidos em água purificada (29640 g) para fornecer uma soluo de
25 HPMC (I). Dióxido de titânio (615,6 g), óxido férrico amarelo (47,88 g) e óxido férrico vermelho (20,52 g) foram dispersados em água purificada (9120 g) para fornecer a dispersão (I). A dispersão (I) foi adicionada  soluo de HPMC (I), e estes foram misturados agitando-se em um agitador (MXD-2302, Satake Chemical Equipment Mfg Ltd.) para fornecer

uma solução de revestimento (III). A solução de revestimento (III) foi pulverizada em uma máquina de revestimento (DRC-1200DS, POWREX CORPORATION) no tablete revestido (II) obtido em (3) até o peso do tablete revestido aumentar em 15 mg por tablete para fornecer o tablete revestido (III).

(5) Macrogol 6000 (1848 g) foi dissolvido em água purificada (16630 g) para fornecer uma solução de revestimento (IV). A solução de revestimento (IV) foi pulverizada em uma máquina de revestimento (DRC-1200DS, POWREX CORPORATION) no tablete revestido (III) obtido em (4) até o peso do tablete revestido aumentar em 0,25 mg por tablete para fornecer o tablete revestido (A) contendo o composto (I) (25 mg) e pioglitazona (30 mg) por tablete.

Tabela 8

	Componente	Quantidade de formulação
Tablete plano contendo composto (I)	Composto (IA)	34 mg
	Manitol	230 mg
	Celulose microcristalina	52,5 mg
	Hidroxipropilcelulose	9 mg
	Croscarmelose sódica	21 mg
	Estearato de magnésio	3,5 mg
Camada intermediária	Hidroxipropilmetilcelulose	13,5 mg
	Talco	1,5 mg
Camada contendo pioglitazona	Cloridreto de pioglitazona	33,06 mg
	Manitol	113,94 mg
	Hidroxipropilcelulose	3 mg
Revestimento de película	Hidroxipropilmetilcelulose	11,25 mg
	Macrogol 6000	2,25 mg
	Dióxido de titânio	1,35 mg
	Óxido férrico amarelo	0,105 mg
	Óxido férrico vermelho	0,045 mg
	Macrogol 6000	0,25 mg

Exemplo 9

De acordo com a formulação apresentada na tabela 9, e através de um método similar àquele do Exemplo 4, o tablete revestido (A) contendo o composto (I) (25 mg) e pioglitazona (45 mg) por tablete foi obtido.

Tabela 9

	Componente	Quantidade de formulação
Tablete plano contendo composto (I)	Composto (IA)	34 mg
	Manitol	230 mg
	Celulose microcristalina	52,5 mg
	Estearato de magnésio	3,5 mg
Camada intermediária	Hidroxipropilmetilcelulose	13,5 mg
	Talco	1,5 mg
Camada contendo pioglitazona	Cloridreto de pioglitazona	49,59 mg
	Manitol	97,41 mg
	Hidroxipropilcelulose	3 mg
Revestimento de película	Hidroxipropilmetilcelulose	11,25 mg
	Macrogol 6000	2,25 mg
	Dióxido de titânio	1,05 mg
	óxido férrico vermelho	0,45 mg
	Macrogol 6000	0,25 mg

Exemplo 10

De acordo com a formulação apresentada na tabela 10, tablete de múltiplas camadas (A) da presente invenção foi produzido.

5 (1) Hidroxipropilcelulose (grau L, Nippon Soda Co., Ltd.; 2250 g) foi dissolvido em água purificada (35250 g) para fornecer uma solução aglutinante (I). O composto (IA) (benzoato do composto (I); 13260 g), manitol (45630 g) e celulose microcristalina (3900 g) foram uniformemente misturados em um granulador de leite fluido (WSG-60, 10 POWREX CORPORATION), e a mistura foi granulada enquanto pulverizando uma solução aglutinante (I) (32500 g) e secada para fornecer um grânulo. Uma parte do grânulo obtido foi pulverizada com um moinho de triagem (P-7S, Showa Chemical Machinery) e uma malha de perfuração 1,5 mm Φ para fornecer um grânulo moído. A uma parte (60180 g) do grânulo 15 moído obtido foram adicionados celulose microcristalina (7250 g), croscarmelose sódica (4350 g) e estearato de magnésio (725 g), e a mistura foi misturada em um misturador de balança (TM-400S, Showa Chemical Machinery) para fornecer grânulo (I).

20 (2) Hidroxipropilcelulose (grau L, Nippon Soda Co., Ltd.; 1802 g) foi dissolvido em água purificada (34290 g) para fornecer uma

solução aglutinante (II). Hidroxipropilcelulose (grau L, Nippon Soda Co., Ltd.; 1976 g) foi dissolvido em água purificada (73320 g), e lactose (18720 g) foi nesta dispersada para fornecer uma suspensão (I). Cloridreto de pioglitazona (6777 g), lactose (44070 g) e croscarmelose sódica (2706 g) foram uniformemente misturados em um granulador de leite fluido (WSG-60, POWREX CORPORATION), e a mistura foi granulada enquanto pulverizando uma solução aglutinante (II) (27920 g), pulverizada com suspensão (I) (74130 g), e depois secada para fornecer um grânulo. Uma parte do grânulo obtido foi pulverizada com um moinho de triagem (P-7S, Showa Chemical Machinery) e uma malha de perfuração de 1,5 mm Φ para fornecer um grânulo moído. A uma parte (66050 g) do grânulo moído obtido foram adicionados croscarmelose sódica (2075 g) e estearato de magnésio (273.6 g), e estes foram misturados em um misturador de balança (TM-400S, Showa Chemical Machinery) para fornecer grânulo (II).

15 (3) Grânulo (I) (100 mg) e grânulo (II) (180 mg) foram formados em um multi-camadas através de uma máquina de tabletagem rotatória (AQUA 08242L2JI, Kikusui Seisakusho) usando uma perfuração de 8,5 mm Φ para fornecer um tablete plano.

20 (4) Hidroxipropilmetilcelulose (TC-5 RW, Shin-Etsu Chemical Co., Ltd.; 1365 g) e talco (210 g) foram dispersados e água purificada (12250 g) para fornecer a dispersão (I). O dióxido de titânio (169.8 g) e óxido férrico amarelo (5.25 g) foram dispersados em água purificada (2625 g) para fornecer a dispersão (II). A dispersão (II) e água purificada (875 g) foram adicionadas à dispersão (I), e estas foram misturadas agitando-se em um agitador (LR400D, Yamato Scientific Co., Ltd.) para fornecer uma
25 solução de revestimento (I). A solução de revestimento (I) foi pulverizada em uma máquina de revestimento (HCF(S)-100N, da Freund Corporation) no tablete plano obtido em (3) até o peso do tablete plano aumentar em 10 mg em cada tablete para fornecer o tablete de múltiplas camadas (I).

(5) Macrogol 6000 (90 g) foi dissolvido em água purificada (1710 g) para fornecer uma solução de revestimento (II). A solução de revestimento (II) foi pulverizada em uma máquina de revestimento (HCF(S)-100N, da Freund Corporation) no tablete de múltiplas camadas (I) obtido em (4) até o peso do tablete de múltiplas camadas aumentar em 0,15 mg por tablete para fornecer o tablete de múltiplas camadas (A) contendo o composto (I) (12,5 mg) e pioglitazona (15 mg) por tablete.

Tabela 10

	Componente	Quantidade de formulação
Camada contendo composto (I)	Composto (IA)	17 mg
	Manitol	58,5 mg
	Celulose microcristalina	15 mg
	Hidroxipropilcelulose	2,5 mg
	Croscarmelose sódica	6 mg
	Estearato de magnésio	1 mg
Camada contendo pioglitazona	Cloridreto de pioglitazona	16,53 mg
	Lactose	143,49 mg
	Hidroxipropilcelulose	7,2 mg
	Croscarmelose sódica	12,06 mg
	Estearato de magnésio	0,72 mg
Revestimento de película	Hidroxipropilmetilcelulose	7,8 mg
	Talco	1,2 mg
	Dióxido de titânio	0,97 mg
	Óxido férrico amarelo	0,03 mg
	Macrogol 6000	0,15 mg

Exemplo 11

De acordo com a formulação apresentada na tabela 11, o tablete de múltiplas camadas (A) da presente invenção foi produzido.

(1) Hidroxipropilcelulose (grau L, Nippon Soda Co., Ltd.; 2250 g) foi dissolvido em água purificada (35250 g) para fornecer uma solução aglutinante (I). O composto (IA) (benzoato do composto (I); 13260 g), manitol (45630 g) e celulose microcristalina (3900 g) foram uniformemente misturados em um granulador de leite fluido (WSG-60, POWREX CORPORATION), e a mistura foi granulada enquanto pulverizando uma solução aglutinante (I) (32500 g) e secada para fornecer um grânulo. Uma parte do grânulo obtido foi pulverizada com um moínho de

5 triagem (P-7S, Showa Chemical Machinery) e uma malha de perfuração de 1,5 mm Φ para fornecer um grânulo moído. A uma parte (60180 g) do grânulo moído obtido foram adicionados celulose microcristalina (7250 g), croscarmelose sódica (4350 g) e estearato de magnésio (725 g), e a mistura foi
5 misturada em misturador de báscula (TM-400S, Showa Chemical Machinery) para fornecer o grânulo (I).

(2) Hidroxipropilcelulose (grau L, Nippon Soda Co., Ltd.; 1802 g) foi dissolvido em água purificada (34290 g) para fornecer uma solução aglutinante (II). Hidroxipropilcelulose (grau L, Nippon Soda Co.,
10 Ltd.; 1976 g) foi dissolvido em água purificada (73320 g), e lactose (18720 g) foi neste dispersada para fornecer uma suspensão (I). Cloridreto de pioglitazona (13550 g), lactose (37290 g) e croscarmelose sódica (2706 g) foram uniformemente misturados em um granulador de leite fluido (WSG-60, POWREX CORPORATION), e a mistura foi granulada enquanto
15 pulverizando uma solução aglutinante (II) (27920 g), pulverizada com suspensão (I) (74130 g), e depois secada para fornecer um grânulo. Uma parte do grânulo obtido foi pulverizada com um moínho de triagem (P-7S, Showa Chemical Machinery) e uma malha de perfuração de 1,5 mm Φ para fornecer um grânulo moído. A uma parte (66050 g) do grânulo moído obtido foram
20 adicionados croscarmelose sódica (2075 g) e estearato de magnésio (273,6 g), e estes foram misturados em um misturador de báscula (TM-400S, Showa Chemical Machinery) para fornecer o grânulo (II).

(3) Grânulo (I) (100 mg) e grânulo (II) (180 mg) foram formados em multi-camadas através de uma máquina de tabletagem rotatória
25 (AQUA 08242L2JI, Kikusui Seisakusho) usando uma perfuração 8,5 mm Φ para fornecer um tablete plano.

(4) Hidroxipropilmetilcelulose (TC-5 RW, Shin-Etsu Chemical Co., Ltd.; 1365 g) e talco (210 g) foram dispersados em água purificada (12250 g) para fornecer a dispersão (I). Dióxido de titânio (169,8

g), óxido férrico amarelo (3,675 g) e óxido férrico vermelho (1,575 g) foram dispersados em água purificada (2625 g) para fornecer a dispersão (II). A dispersão (II) e água purificada (875 g) foram adicionados à dispersão (I), e estes foram misturados agitando-se em um agitador (LR400D, Yamato Scientific Co., Ltd.) para fornecer uma solução de revestimento (I). A solução de revestimento (I) foi pulverizada em uma máquina de revestimento (HCF(S)-100N, Freund Corporation) no tablete plano obtido em (3) até o peso do tablete plano aumentar em 10 mg por tablete para fornecer o tablete de múltiplas camadas (I).

10 (5) Macrogol 6000 (90 g) foi dissolvido em água purificada (1710 g) para fornecer uma solução de revestimento (II). A solução de revestimento (II) foi pulverizada em uma máquina de revestimento (HCF(S)-100N, Freund Corporation) no tablete de múltiplas camadas (I) obtido em (4) até o peso do tablete de múltiplas camadas aumentar em 0,15 mg por tablete para fornecer o tablete de múltiplas camadas (A) contendo o composto (I) (12,5 mg) e pioglitazona (30 mg) por tablete.

Tabela 11

	Componente	Quantidade de formulação
Camada contendo composto (I)	Composto (IA)	17 mg
	Manitol	58,5 mg
	Celulose microcristalina	15 mg
	Hidroxipropilcelulose	2,5 mg
	Croscarmelose sódica	6 mg
	Estearato de magnésio	1 mg
Camada contendo pioglitazona	Cloridreto de pioglitazona	33,06 mg
	Lactose	126,96 mg
	Hidroxipropilcelulose	7,2 mg
	Croscarmelose sódica	12,06 mg
	Estearato de magnésio	0,72 mg
Revestimento de película	Hidroxipropilmetilcelulose	7,8 mg
	Talco	1,2 mg
	Dióxido de titânio	0,97 mg
	Óxido férrico amarelo	0,021 mg
	Óxido férrico vermelho	0,009 mg
	Macrogol 6000	0,15 mg

Exemplo 12

De acordo com a formulação apresentada na tabela 12, o tablete de múltiplas camadas (A) da presente invenção foi produzido. (1) Hidroxipropilcelulose (grau L, Nippon Soda Co., Ltd.; 2250 g) foi dissolvido em água purificada (35250 g) para fornecer uma solução aglutinante (I). O composto (IA) (benzoato do composto (I); 13260 g), manitol (45630 g) e celulose microcristalina (3900 g) foram uniformemente misturados em um granulador de leite fluido (WSG-60, POWREX CORPORATION), e a mistura foi granulada enquanto pulverizando uma solução aglutinante (I) (32500 g) e secada para fornecer um grânulo. Uma parte do grânulo obtido foi pulverizada com um moinho de triagem (P-7S, Showa Chemical Machinery) e uma malha de perfuração de 1,5 mm Φ para fornecer um grânulo moído. A uma parte (60180 g) do grânulo moído obtido foram adicionados celulose microcristalina (7250 g), croscarmelose sódica (4350 g) e estearato de magnésio (725 g), e a mistura foi misturada em um misturador de báscula (TM-400S, Showa Chemical Machinery) para fornecer o grânulo (I).

(2) Hidroxipropilcelulose (grau L, Nippon Soda Co., Ltd.; 1802 g) foi dissolvido em água purificada (34290 g) para fornecer uma solução aglutinante (II). Hidroxipropilcelulose (grau L, Nippon Soda Co., Ltd.; 1976 g) foi dissolvido em água purificada (73320 g), e lactose (18720 g) foi nesta dispersada para fornecer uma suspensão (I). Cloridreto de pioglitazona (20330 g), lactose (30520 g) e croscarmelose sódica (2706 g) foram uniformemente misturados em um granulador de leite fluido (WSG-60, POWREX CORPORATION), e a mistura foi granulada enquanto pulverizando uma solução aglutinante (II) (27920 g), pulverizada com suspensão (I) (74130 g), e depois secada para fornecer um grânulo. Uma parte do grânulo obtido foi pulverizada com um moinho de triagem (P-7S, Showa Chemical Machinery) e uma malha

de perfuração de 1,5 mm Φ para fornecer um grânulo moído. A uma parte (66050 g) do grânulo moído obtido foram adicionados croscarmelose sódica (2075 g) e estearato de magnésio (273.6 g), e estes foram misturados em um misturador de balança (TM-400S, Showa Chemical Machinery) para fornecer o grânulo (II).

(3) O grânulo (I) (100 mg) e o grânulo (II) (180 mg) foram formados em múltiplas camadas através de uma máquina de tabletagem rotatória (AQUA 08242L2JI, Kikusui Seisakusho) usando uma perfuração de 8,5 mm Φ para fornecer um tablete plano.

A hidroxipropilmetilcelulose (TC-5 RW, Shin-Etsu Chemical Co., Ltd.; 1365 g) e talco (210 g) foram dispersados em água purificada (12250 g) para fornecer a dispersão (I). O dióxido de titânio (157,5 g) e óxido férrico vermelho (17,50 g) foram dispersados em água purificada (2625 g) para fornecer a dispersão (II). A dispersão (II) e água purificada (875 g) foram adicionados à dispersão (I), e estes foram misturados agitando-se em um agitador (LR400D, Yamato Scientific Co., Ltd.) para fornecer uma solução de revestimento (I). A solução de revestimento (I) foi pulverizada em uma máquina de revestimento (HCF(S)-100N, Freund Corporation) no tablete plano obtido em (3) até o peso do tablete plano aumentar em 10 mg por tablete para fornecer o tablete de múltiplas camadas (I).

(5) Macrogol 6000 (90 g) foi dissolvido em água purificada (1710 g) para fornecer uma solução de revestimento (II). A solução de revestimento (II) foi pulverizada em uma máquina de revestimento (HCF(S)-100N, Freund Corporation) no tablete de múltiplas camadas (I) obtido em (4) até o peso do tablete de múltiplas camadas aumentar em 0,15 mg por tablete para fornecer o tablete de múltiplas camadas (A) contendo o composto (I) (12,5 mg) e pioglitazona (45 mg) por tablete.

Tabela 12

	Componente	Quantidade de formulação
Camada contendo composto (I)	Composto (IA)	17 mg
	Manitol	58,5 mg
	Celulose microcristalina	15 mg
	Hidroxipropilcelulose	2,5 mg
	Croscarmelose sódica	6 mg
	Estearato de magnésio	1 mg
Camada contendo pioglitazona	Cloridreto de pioglitazona	49,59 mg
	Lactose	110,43 mg
	Hidroxipropilcelulose	7,2 mg
	Croscarmelose sódica	12,06 mg
	Estearato de magnésio	0,72 mg
Revestimento de película	Hidroxipropilmetilcelulose	7,8 mg
	Talco	1,2 mg
	dióxido de titânio	0,9 mg
	óxido férrico vermelho	0,1 mg
	Macrogol 6000	0,15 mg

Exemplo 13

De acordo com a formulação apresentada na tabela 13, tablete de múltiplas camadas (A) da presente invenção foi produzido.

5 (1) Hidroxipropilcelulose (grau L, Nippon Soda Co., Ltd.; 2250 g) foi dissolvido em água purificada (35250 g) para fornecer uma solução aglutinante (I). O composto (IA) (benzoato do composto (I); 26520 g), manitol (32370 g) e celulose microcristalina (3900 g) foram uniformemente misturados em um granulador de leito fluido (WSG-60, POWREX CORPORATION), e a mistura foi granulada enquanto pulverizando uma solução aglutinante (I) (32500 g) e secada para fornecer um grânulo. Uma parte do grânulo obtido foi pulverizada com um moinho de triagem (P-7S, Showa Chemical Machinery) e uma malha de perfuração de 1,5 mm Φ para fornecer um grânulo moído. A uma parte (60180 g) do grânulo moído obtido foram adicionados celulose microcristalina (7250 g), croscarmelose sódica (4350 g) e estearato de magnésio (725 g), e a mistura foi misturada em um misturador de balança (TM-400S, Showa Chemical Machinery) para fornecer o grânulo (I).

(2) Hidroxipropilcelulose (grau L, Nippon Soda Co., Ltd.;

1802 g) foi dissolvido em água purificada (34290 g) para fornecer uma solução aglutinante (II). Hidroxipropilcelulose (grau L, Nippon Soda Co., Ltd.; 1976 g) foi dissolvido em água purificada (73320 g), e lactose (18720 g) foi nesta dispersada para fornecer uma suspensão (I). Cloridreto de pioglitazona (6777 g), lactose (44070 g) e croscarmelose sódica (2706 g) foram uniformemente misturados em um granulador de leite fluido (WSG-60, POWREX CORPORATION), e a mistura foi granulada enquanto pulverizando uma solução aglutinante (II) (27920 g), pulverizada com suspensão (I) (74130 g), e depois secada para fornecer um grânulo. Uma parte do grânulo obtido foi pulverizada com um moínho de triagem (P-7S, Showa Chemical Machinery) e uma malha de perfuração de 1,5 mm Φ para fornecer um grânulo moído. A uma parte (66050 g) do grânulo moído obtido foram adicionados croscarmelose sódica (2075 g) e estearato de magnésio (273.6 g), e estes foram misturados em um misturador de balança (TM-400S, Showa Chemical Machinery) para fornecer grânulo (II).

(3) Grânulo (I) (100 mg) e grânulo (II) (180 mg) foram formados em múltiplas camadas através de uma máquina de tabletagem rotatória (AQUA 08242L2JI, Kikusui Seisakusho) usando uma perfuração de 8,5 mm Φ para fornecer um tablete plano.

(4) Hidroxipropilmetilcelulose (TC-5 RW, Shin-Etsu Chemical Co., Ltd.; 1365 g) e talco (210 g) foram dispersados em água purificada (12250 g) para fornecer a dispersão (I). Dióxido de titânio (157,5 g) e óxido férrico amarelo (17,5 g) foram dispersados em água purificada (2625 g) para fornecer a dispersão (II). A dispersão (II) e água purificada (875 g) foram adicionadas à dispersão (I), e estas foram misturadas agitando-se em um agitador (LR400D, Yamato Scientific Co., Ltd.) para fornecer uma solução de revestimento (I). A solução de revestimento (I) foi pulverizada em uma máquina de revestimento (HCF(S)-100N, Freund Corporation) no tablete plano obtido em (3) até o peso do tablete plano aumentar em 10 mg por

tablete para fornecer o tablete de múltiplas camadas (I).

(5) Macrogol 6000 (90 g) foi dissolvido em água purificada (1710 g) para fornecer uma solução de revestimento (II). A solução de revestimento (II) foi pulverizada em uma máquina de revestimento (HCF(S)-100N, Freund Corporation) no tablete de múltiplas camadas (I) obtido em (4) até o peso do tablete de múltiplas camadas aumentar em 0,15 mg por tablete para fornecer o tablete de múltiplas camadas (A) contendo o composto (I) (25 mg) e pioglitazona (15 mg) por tablete.

Tabela 13

	Componente	Quantidade de formulação
Camada contendo composto (I)	Composto (IA)	2,5 mg
	Manitol	34 mg
	Celulose microcristalina	41,5 mg
	Hidroxipropilcelulose	15 mg
	Croscarmelose sódica	6 mg
	Estearato de magnésio	1 mg
Camada contendo pioglitazona	Cloridreto de pioglitazona	16,53 mg
	Lactose	143,49 mg
	Hidroxipropilcelulose	7,2 mg
	Croscarmelose sódica	12,06 mg
	Estearato de magnésio	0,72 mg
Revestimento de película	Hidroxipropilmetilcelulose	7,8 mg
	Talco	1,2 mg
	Dióxido de titânio	0,9 mg
	Oxido férrico amarelo	0,1 mg
	Macrogol 6000	0,15 mg

10

Exemplo 14

De acordo com a formulação apresentada na tabela 14, o tablete de múltiplas camadas (A) da presente invenção foi produzido.

(1) Hidroxipropilcelulose (grau L, Nippon Soda Co., Ltd.; 2250 g) foi dissolvido em água purificada (35250 g) para fornecer uma solução aglutinante (I). O composto (IA) (benzoato do composto (I); 26520 g), manitol (32370 g) e celulose microcristalina (3900 g) foram uniformemente misturados em um granulador de leite fluido (WSG-160, POWREX CORPORATION), e a mistura foi granulada enquanto pulverizando uma solução aglutinante (I) (32500 g) e secada para fornecer um

15

grânulo. Uma parte do grânulo obtido foi pulverizada com um moínho de triagem (P-7S, Showa Chemical Machinery) e uma malha de perfuração de 1,5 mm Φ para fornecer um grânulo moído. A uma parte (60180 g) do grânulo moído obtido foram adicionados celulose microcristalina (7250 g),
5 croscarmelose sódica (4350 g) e estearato de magnésio (725 g), e a mistura foi misturada em um misturador de báscula (TM-400S, Showa Chemical Machinery) para fornecer grânulo (I).

(2) Hidroxipropilcelulose (grau L, Nippon Soda Co., Ltd.; 1802 g) foi dissolvido em água purificada (34290 g) para fornecer uma
10 solução aglutinante (II). Hidroxipropilcelulose (grau L, Nippon Soda Co., Ltd.; 1976 g) foi dissolvido em água purificada (73320 g), e lactose (18720 g) foi nesta dispersada para fornecer uma suspensão (I). Cloridreto de pioglitazona (13550 g), lactose (37290 g) e croscarmelose sódica (2706 g) foram uniformemente misturados em um granulador de leite fluido (WSG-60,
15 POWREX CORPORATION), e a mistura foi granulada enquanto pulverizando uma solução aglutinante (II) (27920 g), pulverizada com suspensão (I) (74130 g), e depois secada para fornecer um grânulo. Uma parte do grânulo obtido foi pulverizada com um moínho de triagem (P-7S, Showa Chemical Machinery) e uma malha de perfuração de 1.5 mm Φ para fornecer
20 um grânulo moído. A uma parte (66050 g) do grânulo moído obtido foram adicionados croscarmelose sódica (2075 g) e estearato de magnésio (273.6 g), e estes foram misturados em um misturador de báscula (TM-400S, Showa Chemical Machinery) para fornecer o grânulo (II).

(3) O grânulo (I) (100 mg) e o grânulo (II) (180 mg) foram
25 formados em múltiplas camada através de uma máquina de tabletagem rotatória (AQUA 08242L2JI, Kikusui Seisakusho) usando uma perfuração de 8,5 mm Φ para fornecer um tablete plano.

(4) Hidroxipropilmetilcelulose (TC-5 RW, Shin-Etsu Chemical Co., Ltd.; 1365 g) e talco (210 g) foram dispersados em água

purificada (12250 g) para fornecer a dispersão (I). Dióxido de titânio (157,5 g), óxido férrico amarelo (12,25 g) e óxido férrico vermelho (5,25 g) foram dispersados em água purificada (2625 g) para fornecer a dispersão (II). A dispersão (II) e a água purificada (875 g) foram adicionadas à dispersão (I), e estas foram misturadas agitando-se em um agitador (LR400D, Yamato Scientific Co., Ltd.) para fornecer uma solução de revestimento (I). A solução de revestimento (I) foi pulverizada em uma máquina de revestimento (HCF(S)-100N, Freund Corporation) no tablete plano obtido em (3) até o peso do tablete plano aumentar em 10 mg por tablete para fornecer o tablete de múltiplas camadas (I).

(5) Macrogol 6000 (90 g) foi dissolvido em água purificada (1710 g) para fornecer uma solução de revestimento (II). A solução de revestimento (II) foi pulverizada em uma máquina de revestimento (HCF(S)-100N, Freund Corporation) no tablete de múltiplas camadas (I) obtido em (4) até o peso do tablete de múltiplas camadas aumentar em 0,15 mg por tablete para fornecer o tablete de múltiplas camadas (A) contendo o composto (I) (25 mg) e pioglitazona (30 mg) por tablete.

Tabela 14

	Componente	Quantidade de formulação
Camada contendo composto (I)	Composto (IA)	34 mg
	Manitol	41,5 mg
	Celulose microcristalina	15 mg
	Hidroxipropilcelulose	2,5 mg
	Croscarmelose sódica	6 mg
	Estearato de magnésio	1 mg
Camada contendo pioglitazona	Cloridreto de pioglitazona	33,06 mg
	Lactose	126,96 mg
	Hidroxipropilcelulose	7,2 mg
	Croscarmelose sódica	12,06 mg
	Estearato de magnésio	0,72 mg
Revestimento de película	Hidroxipropilmetilcelulose	7,8 mg
	Talco	1,2 mg
	Dióxido de titânio	0,9 mg
	Óxido férrico amarelo	0,07 mg
	Óxido férrico vermelho	0,03 mg
	Macrogol 6000	0,15 mg

Exemplo 15

De acordo com a formulação apresentada na tabela 15, o tablete de múltiplas camadas (A) da presente invenção foi produzido.

(1) Hidroxipropilcelulose (grau L, Nippon Soda Co., Ltd.; 2250 g) foi dissolvido em água purificada (35250 g) para fornecer uma solução aglutinante (I). O composto (IA) (benzoato do composto (I); 26520 g), manitol (32370 g) e celulose cristalina (3900 g) foram uniformemente misturados em um granulador de leite fluido (WSG-60, POWREX CORPORATION), e a mistura foi granulada enquanto pulverizando uma solução aglutinante (I) (32500 g) e secada para fornecer um grânulo. Uma parte do grânulo obtido foi pulverizada com um moinho de triagem (P-7S, Showa Chemical Machinery) e uma malha de perfuração de 1,5 mm Φ para fornecer um grânulo moído. A uma parte (60180 g) do grânulo moído obtido foram adicionados celulose cristalina (7250 g), croscarmelose sódica (4350 g) e estearato de magnésio (725 g), e a mistura foi misturada em um misturador de báscula (TM-400S, Showa Chemical Machinery) para fornecer grânulo (I).

(2) Hidroxipropilcelulose (grau L, Nippon Soda Co., Ltd.; 1802 g) foi dissolvido em água purificada (34290 g) para fornecer uma solução aglutinante (II). Hidroxipropilcelulose (grau L, Nippon Soda Co., Ltd.; 1976 g) foi dissolvido em água purificada (73320 g), e lactose (18720 g) foi nesta dispersada para fornecer uma suspensão (I). Cloridreto de pioglitazona (20330 g), lactose (30520 g) e croscarmelose sódica (2706 g) foram uniformemente misturadas em um granulador de leite fluido (WSG-60, POWREX CORPORATION), e a mistura foi granulada enquanto pulverizando uma solução aglutinante (II) (27920 g), pulverizada com suspensão (I) (74130 g), e depois secada para fornecer um grânulo. Uma parte do grânulo obtido foi pulverizada com um

moínho de triagem (P-7S, Showa Chemical Machinery) e uma malha de perfuração de 1,5 mm Φ para fornecer um grânulo moído. A uma parte (66050 g) do grânulo moído obtido foram adicionados croscarmelose sódica (2075 g) e estearato de magnésio (273,6 g), e estes foram misturados em um
5 misturador de báscula (TM-400S, Showa Chemical Machinery) para fornecer o grânulo (II).

(3) Grânulo (I) (100 mg) e grânulo (II) (180 mg) foram formados em múltiplas camada através de uma máquina de tabletagem rotatória (AQUA 08242L2JI, Kikusui Seisakusho) usando uma perfuração de
10 8,5 mm Φ para fornecer um tablete plano.

(4) Hidroxipropilmetilcelulose (TC-5 RW, Shin-Etsu Chemical Co., Ltd.; 1365 g) e talco (210 g) foram dispersados em água purificada (12250 g) para fornecer a dispersão (I). O dióxido de titânio (122,5 g) e óxido férrico vermelho (52,5 g) foram dispersados em água
15 purificada (2625 g) para fornecer a dispersão (II). A dispersão (II) e água purificada (875 g) foram adicionados à dispersão (I), e estes foram misturados agitando-se em um agitador (LR400D, Yamato Scientific Co., Ltd.) para fornecer uma solução de revestimento (I). A solução de revestimento (I) foi pulverizada em uma máquina de revestimento (HCF(S)-
20 100N, Freund Corporation) no tablete plano obtido em (3) até o peso do tablete plano aumentar em 10 mg por tablete para fornecer o tablete de múltiplas camadas (I).

(5) Macrogol 6000 (90 g) foi dissolvido em água purificada (1710 g) para fornecer uma solução de revestimento (II). A solução de revestimento (II) foi pulverizada em uma máquina de revestimento (HCF(S)-
25 100N, Freund Corporation) no tablete de múltiplas camadas (I) obtido em (4) até o peso do tablete de múltiplas camadas aumentar em 0,15 mg por tablete para fornecer o tablete de múltiplas camadas (A) contendo o composto (I) (25 mg) e pioglitazona (45 mg) por tablete.

Tabela 15

	componente	Quantidade de formulação
Camada contendo composto (I)	Composto (IA)	34 mg
	Manitol	41,5 mg
	Celulose microcristalina	15 mg
	Hidroxipropilcelulose	2,5 mg
	Croscarmelose sódica	6 mg
	Estearato de magnésio	1 mg
Camada contendo pioglitazona	Cloridreto de pioglitazona	49,59 mg
	Lactose	110,43 mg
	Hidroxipropilcelulose	7,2 mg
	Croscarmelose sódica	12,06 mg
	Estearato de magnésio	0,72 mg
Revestimento de película	Hidroxipropilmetilcelulose	7,8 mg
	Talco	1,2 mg
	Dióxido de titânio	0,7 mg
	Óxido férrico vermelho	0,3 mg
	Macrogol 6000	0,15 mg

Exemplo 16

De acordo com a formulação apresentada na tabela 16, o tablete revestido (A) da presente invenção foi produzido.

- 5 (1) Hidroxipropilcelulose (grau L, Nippon Soda Co., Ltd.; 2460 g) foi dissolvido em água purificada (38540 g) para fornecer uma solução aglutinante (I). O composto (IA) (3740 g), manitol (54340 g) e celulose microcristalina (3850 g) foram uniformemente misturados em um granulador de leito fluido (WSG-60, POWREX CORPORATION), e a
- 10 mistura foi granulada enquanto pulverizando uma solução aglutinante (I) (33000 g) e secada para fornecer um grânulo. Uma parte do grânulo obtido foi pulverizada com um moinho de triagem (P-7S, Showa Chemical Machinery) e uma malha de perfuração de 1,5 mm Φ para fornecer um grânulo moído. A
- 15 uma parte (60130 g) do grânulo moído obtido foram adicionados celulose microcristalina (7245 g), croscarmelose sódica (4347 g) e estearato de magnésio (724,5 g), e estes foram misturados em um misturador de báscula (TM-400S, Showa Chemical Machinery) para fornecer os grânulos. Os grânulos obtidos foram tabletados através de uma máquina de tabletagem rotatória (AQUARIUS 0836SS2JII, Kikusui Seisakusho) usando uma

perfuração de 9,5 mmΦ em um peso de 350 mg para fornecer o tablete plano contendo o composto (I) (12,5 mg) por tablete.

(2) Hidroxipropilmetilcelulose (TC-5 EW, Shin-Etsu Chemical Co., Ltd.; 5805 g) e talco (645,0 g) foram dissolvidos ou colocados em suspensão em água purificada (36550 g) para fornecer uma solução de revestimento (I). A solução de revestimento (I) foi pulverizada em uma máquina de revestimento (DRC-1200DS, POWREX CORPORATION) no tablete plano obtido em (1) até o peso do tablete plano aumentar em 15 mg por tablete para fornecer o tablete revestido (I).

(3) Cloridreto de pioglitazona (5290 g), hidroxipropil-celulose (grau SL-T, Nippon Soda Co., Ltd.; 480.0 g) e manitol (17270 g) foram dissolvidos ou colocados em suspensão em água purificada (136000 g) para fornecer uma solução de revestimento (II). A solução de revestimento (II) foi pulverizada em uma máquina de revestimento (DRC-1200DS, POWREX CORPORATION) no tablete revestido (I) obtido em (2) até o peso do tablete revestido aumentar em 75 mg por tablete para fornecer o tablete revestido (II).

(4) Hidroxipropilmetilcelulose (HPMC) (TC-5 EW, Shin-Etsu Chemical Co., Ltd.; 5760 g) e macrogol 6000 (1152 g) foram dissolvidos em água purificada (35200 g) para fornecer uma solução de HPMC (I). Dióxido de titânio (745,0 g) e óxido férrico amarelo (23.04 g) foram dispersados em água purificada (8320 g) para fornecer a dispersão (I). A dispersão (I) foi adicionada à solução de HPMC (I), e estes foram misturados agitando-se em um agitador (MXD-2302, Satake Chemical Equipment Mfg Ltd.) para fornecer uma solução de revestimento (III). A solução de revestimento (III) foi pulverizada em uma máquina de revestimento (DRC-1200DS, POWREX CORPORATION) no tablete revestido (II) obtido em (3) até o peso do tablete revestido aumentar em 12 mg por tablete para fornecer o tablete revestido (A) contendo o composto (I) (12,5 mg) e pioglitazona (15 mg) por tablete.

Tabela 16

	Componente	Quantidade de formulação
Tablete plano Contendo Composto (I)	Composto (IA)	17 mg
	Manitol	247 mg
	Celulose microcristalina	52,5 mg
	Hidroxipropilcelulose	9 mg
	Croscarmelose sódica	21 mg
	Estearato de magnésio	3,5 mg
Camada intermediária	Hidroxipropilmetilcelulose	13,5 mg
	Talco	1,5 mg
Camada Contendo pioglitazona	Cloridreto de pioglitazona	16,53 mg
	Manitol	56,97 mg
	Hidroxipropilcelulose	1,5 mg
	Hidroxipropilmetilcelulose	9 mg
	Macrogol 6000	1,8 mg
	Dióxido de titânio	1,164 mg
	Óxido férrico amarelo	0,036 mg

Exemplo 17

Usando um método similar àquele do Exemplo 16, e de acordo com a formulação da tabela 17, o tablete revestido (A) contendo o composto (I) (25 mg) e pioglitazona (15 mg) por tablete pode ser obtido.

Tabela 17

	Componente	Quantidade de formulação
Tablete plano contendo composto (I)	Composto (IA)	34 mg
	Manitol	230 mg
	celulose microcristalina	52,5 mg
	Hidroxipropilcelulose	9 mg
	Croscarmelose sódica	21 mg
	Estearato de magnésio	3,5 mg
Camada intermediária	Hidroxipropilmetilcelulose	13,5 mg
	Talco	1,5 mg
Camada Contendo pioglitazona	Cloridreto de pioglitazona	16,53 mg
	Manitol	56,97 mg
	Hidroxipropilcelulose	1,5 mg
Revestimento de película	Hidroxipropilmetilcelulose	9 mg
	Macrogol 6000	1,8 mg
	Dióxido de titânio	1,08 mg
	Óxido férrico amarelo	0,12 mg

Exemplo 18

De acordo com a formulação apresentada na tabela 18, o tablete revestido (A) da presente invenção foi produzido.

(1) Hidroxipropilcelulose (grau L, Nippon Soda Co., Ltd.;

2460 g) foi dissolvido em água purificada (38540 g) para fornecer uma solução aglutinante (I). O composto (IA) (7480 g), manitol (50600 g) e celulose microcristalina (3850 g) foram uniformemente misturados em um granulador de leite fluido (WSG-60, POWREX CORPORATION), e a
5 mistura foi granulada enquanto pulverizando uma solução aglutinante (I) (33000 g) e secada para fornecer um grânulo. Uma parte do grânulo obtido foi pulverizada com um moinho de triagem (P-7S, Showa Chemical Machinery) e uma malha de perfuração de 1,5 mm Φ para fornecer um grânulo moído. A uma parte (60130 g) do grânulo moído obtido foram adicionados celulose
10 microcristalina (7245 g), croscarmelose sódica (4347 g) e estearato de magnésio (724,5 g), e estes foram misturados em um misturador de báscula (TM-400S, Showa Chemical Machinery) para fornecer os grânulos. Os grânulos obtidos foram tabletados através de uma máquina de tabletagem rotatória (AQUARIUS 0836SS2JII, Kikusui Seisakusho) usando uma
15 perfurao de 9,5 mm Φ em um peso de 350 mg para fornecer o tablete plano contendo o composto (I) (25 mg) por tablete.

(2) Hidroxipropilmetilcelulose (TC-5 EW, Shin-Etsu Chemical Co., Ltd.; 5805 g) e talco (645,0 g) foram dissolvidos ou colocados em suspensão em água purificada (36550 g) para fornecer uma soluo de
20 revestimento (I). A soluo de revestimento (I) foi pulverizada em uma máquina de revestimento (DRC-1200DS, POWREX CORPORATION) no tablete plano obtido em (1) até o peso do tablete plano aumentar em 15 mg por tablete para fornecer o tablete revestido (I).

(3) Cloridreto de pioglitazona (12950 g), hidroxipropil-
25 celulose (grau SL-T, Nippon Soda Co., Ltd.; 1175 g) e manitol (42790 g) foram dissolvidos ou colocados em suspensão em água purificada (235000 g) para fornecer uma soluo de revestimento (II). A soluo de revestimento (II) foi pulverizada em uma máquina de revestimento (DRC-1200DS, POWREX CORPORATION) no tablete revestido (I) obtido em (2) até o peso

do tablete revestido aumentar em 225 mg por tablete para fornecer o tablete revestido (II).

(4) Hidroxipropilmetilcelulose (HPMC) (TC-5 EW, Shin-Etsu Chemical Co., Ltd.; 5940 g) e macrogol 6000 (1188 g) foram dissolvidos em água purificada (36080 g) para fornecer uma solução de HPMC (I). Dióxido de titânio (554,4 g) e óxido férrico vermelho (237,6 g) foram dispersados em água purificada (8800 g) para fornecer a dispersão (I). A dispersão (I) foi adicionada à solução de HPMC (I), e estes foram misturados agitando-se em um agitador (MXD-2302, Satake Chemical Equipment Mfg Ltd.) para fornecer uma solução de revestimento (III). A solução de revestimento (III) foi pulverizada em uma máquina de revestimento (DRC-1200DS, POWREX CORPORATION) no tablete revestido (II) obtido em (3) até o peso do tablete revestido aumentar em 18 mg por tablete para fornecer o tablete revestido (A) contendo o composto (I) (25 mg) e pioglitazona (45 mg) por tablete.

Tabela 18

	Componente	Quantidade de formulação
Tablete plano contendo composto (I)	Composto (IA)	34 mg
	Manitol	230 mg
	Celulose microcristalina	52,5 mg
	Hidroxipropilcelulose	9 mg
	Croscarmelose sódica	21 mg
	Estearato de magnésio	3,5 mg
Camada intermediária	Hidroxipropilmetilcelulose	13,5 mg
	Talco	1,5 mg
Camada contendo pioglitazona	Cloridreto de pioglitazona	49,59 mg
	Manitol	170,91 mg
	Hidroxipropilcelulose	4,5 mg
Revestimento de película	Hidroxipropilmetilcelulose	13,5 mg
	Macrogol 6000	2,7 mg
	Dióxido de titânio	1,26 mg
	Óxido férrico vermelho	0,54 mg

Exemplo 19

Usando um método similar àquele do Exemplo 18 e de acordo com a formulação da tabela 19, o tablete revestido (A) contendo o composto (I) (12,5 mg) e pioglitazona (45 mg) por tablete pode ser obtido.

Tabela 19

	Componente	Quantidade de formulação
Tablete plano contendo composto (I)	Composto (IA)	17 mg
	Celulose microcristalina	52,5 mg
	Manitol	247 mg
	Hidroxipropilcelulose	9 mg
	Croscarmelose sódica	21 mg
	Estearato de magnésio	3,5 mg
Camada intermediária	Hidroxipropilmetilcelulose	13,5 mg
	Talco	1,5 mg
Camada contendo pioglitazona	Cloridreto de pioglitazona	49,59 mg
	Manitol	170,91 mg
	Hidroxipropilcelulose	4,5 mg
Revestimento de película	Hidroxipropilmetilcelulose	13,5 mg
	Macrogol 6000	2,7 mg
	Dióxido de titânio	1,62 mg
	Óxido férrico vermelho	0,18 mg

Exemplo Comparativo 1

O composto (IA) (50 mg) foi pesado.

Exemplo Comparativo 2

5 O composto (IA) (800 mg) e cloridreto de pioglitazona (793,44 mg) foram uniformemente misturados com um pistílio em um almofariz para fornecer um mistura de composto (IA)/cloridreto de pioglitazona (1:1).

Exemplo Comparativo 3

10 O composto (IA) (1200 mg) e lactose (6000 mg) foram uniformemente misturados com um pistílio em um almofariz para fornecer uma mistura de composto (IA)/lactose (1:5).

Exemplo Comparativo 4

15 De acordo com a formulação apresentada na tabela 20, um tablete de camada única (A) contendo o composto (I) e pioglitazona foi produzido.

20 Hidroxipropilcelulose (grau L, Nippon Soda Co., Ltd.; 13,2 g) foi dissolvido em água purificada (206,8 g) para fornecer uma solução aglutinante (I). O composto (IA) (109,1 g), cloridreto de pioglitazona (149,6 g), lactose (169,4 g) e celulose microcristalina (52,8 g) foram uniformemente

misturados em um granulador de leito fluido (LAB-1, POWREX CORPORATION), e a mistura foi granulada enquanto pulverizando uma solução aglutinante (I) e secada para fornecer um grânulo. Uma parte do grânulo obtido foi pulverizada com um moinho de triagem (P-3, Showa Chemical Machinery) e uma malha de perfuração de 1,5 mm Φ para fornecer um grânulo moído. A uma parte (449,2 g) do grânulo moído obtido foram adicionados croscarmelose sódica (28,8 g) e estearato de magnésio (2 g), e estes foram misturados em um misturador de báscula (TM-15, Showa Chemical Machinery) para fornecer os grânulos. Os grânulos obtidos foram tabletados através de uma máquina de tabletagem rotatória (Correct 19K, Kikusui Seisakusho) usando uma perfuração de 8,5 mm Φ em um peso de 240 mg para fornecer o tablete de camada única (A) contendo o composto (I) (50 mg) e pioglitazona (45 mg) por tablete.

Tabela 20

Componente	Quantidade de formulação
Composto (IA)	68 mg
Cloridreto de pioglitazona	49,59 mg
Lactose	77,01 mg
Celulose microcristalina	24 mg
Hidroxipropilcelulose	6 mg
Croscarmelose sódica	14,4 mg
Estearato de magnésio	1 mg

Exemplo Comparativo 5

De acordo com a formulação apresentada na tabela 21 e através de um método similar àquele do Exemplo Comparativo 4 exceto que o manitol foi usado como um excipiente, um tablete de camada única (B) contendo o composto (I) (50 mg) e pioglitazona (45 mg) por tablete foi produzido.

Tabela 21

Componente	Quantidade de formulação
Composto (IA)	68 mg
Cloridreto de pioglitazona	49,59 mg
Manitol	75,61 mg
Celulose microcristalina	24 mg
Hidroxipropilcelulose	6 mg

Croscarmelose sódica	14,4 mg
Estearato de magnésio	2,4 mg

Exemplo Experimental 1

O composto (IA) (50 mg) do Exemplo Comparativo 1, a mistura (99,59 mg) do Exemplo Comparativo 2, e os tabletes do Exemplo 1 e Exemplo 2 foram preservados em garrafas de vidro a 40° C, 75 % de RH com tampa aberta ou a 60°C com tampa fechada e a quantidade de ácido benzóico restando como composto (IA) foram medidos para avaliar a estabilidade química. Os resultados são apresentados na tabela 22.

Tabela 22

	Condições	Ácido benzóico residual
Exemplo comparativo 1	Inicial	99,8 %
	40° C, 75 % de UR, garrafa aberta, 2 semanas de armazenagem do produto	99,2 %
	60° C, garrafa fechada, 2 semanas de armazenagem do produto	99,0 %
Exemplo comparativo 2	Iniciais	101,0 %
	40° C, 75 % de UR, garrafa aberta, 2 semanas de armazenagem do produto	89,4 %
	60° C, garrafa fechada, 2 semanas de armazenagem do produto	80,0 %
Exemplo 1	Inicial	99,3 %
	40° C, 75 % de UR, 1 mês de armazenagem do produto	99,0 %
	60° C, garrafa fechada, 1 mês de armazenagem do produto	99,3 %
Exemplo 2	Inicial	99,2 %
	40° C, 75 % de UR, 1 mês de armazenagem do produto	100,9 %
	60° C, garrafa fechada, 1 mês de armazenagem do produto	100,9 %

Como apresentado na tabela 22, foi mostrado que o tablete da presente invenção é superior na estabilidade química.

Exemplo Experimental 2

A mistura (408 mg) do Exemplo Comparativo 3, e os tabletes do Exemplo Comparativo 4, Exemplo 1 e Exemplo 2 foram cada um preservado em uma garrafa de vidro a 60° C com tampa fechada, e a quantidade de todas as substâncias restantes derivadas a partir do composto (I) (forma de dimetila, forma de dibenzila, dímero e outros do composto (I)) foram medidas. Os resultados são apresentados na tabela 23.

Tabela 23

	Condições	Todas substâncias relacionadas derivadas do composto (I)
Exemplo comparativo 3	Inicial	0,15 %
	60° C, garrafa fechada, 2 semanas de armazenagem do produto	0,58 %
Exemplo comparativo 4	Inicial	0,16 %
	60° C, garrafa fechada, 2 semanas de armazenagem do produto	1,15 %
Exemplo 1	Inicial	<0,04 %
	60° C, garrafa fechada, 1 mês de armazenagem do produto	<0,04 %
Exemplo 2	Inicial	<0,04 %
	60° C, garrafa fechada, 1 mês de armazenagem do produto	0,20 %

Como apresentado na tabela 23, foi mostrado que o tablete da presente invenção é superior na estabilidade química.

Exemplo Experimental 3

5 A propriedade de dissolução do cloridreto de pioglitazona nos tabletes do Exemplo Comparativo 5, Exemplo 1, Exemplo 2 e Exemplo 3 foi avaliada pelo Método de Paddle (50 rpm) usando um tampão 0,3 M de ácido clorídrico-cloreto de potássio (37° C, pH 2,0, 900 ml). Os resultados são apresentados na tabela 24. Na tabela, cada valor mostra um valor médio da taxa de dissolução de 3 a 6 tabletes.

Tabela 24

		10 min	15 min	20 min	30 min
Exemplo comparativo 5	Inicial	87,6	95,4	96,7	99,0
	Garrafa fechada a 40° C por 1 mês	60,2	70,3	77,8	87,2
Exemplo 1	Inicial	98,4	101,5	102,7	103,8
	Garrafa fechada a 40° C por 1 mês	95,8	100,5	102,3	103,8
Exemplo 2	Inicial	83,6	101,0	103,8	104,0
	Garrafa fechada a 40° C por 1 mês	84,0	98,4	103,3	104,5
Exemplo 3	Inicial	51,9	92,1	96,4	99,1
	Garrafa fechada a 40° C por 1 mês	58,3	94,3	96,8	98,8

Como apresentado na tabela 24, foi mostrado que o tablete da presente invenção é superior na propriedade de dissolução de pioglitazona tanto antes quanto após a armazenagem.

15 Exemplo Experimental 4

A propriedade de dissolução do composto (I) nos tabletes do

Exemplo 1, Exemplo 2 e Exemplo 3 foi avaliada pelo Método de Paddle (50 rpm) usando um tampão 0,3 M de ácido clorídrico-cloreto de potássio (37° C, pH 2,0, 900 ml). Os resultados são apresentados na tabela 25. Na tabela, cada valor mostra um valor médio da taxa de dissolução de 3 tabletes.

5 Tabela 25

		10 min	15 min	20 min	30 min
Exemplo 1	Inicial	98,4	98,7	98,8	98,9
	Garrafa fechada a 40° C por 1 mês	102,3	102,4	102,5	102,6
Exemplo 2	Inicial	85,5	100,8	101,3	101,4
	Garrafa fechada a 40° C por 1 mês	79,3	99,1	99,8	100,6
Exemplo 3	Inicial	81,8	92,2	97,3	99,5
	Garrafa fechada a 40° C por 1 mês	87,3	94,4	97,7	99,6

Como apresentado na tabela 25, foi mostrado que o tablete da presente invenção é superior na propriedade de dissolução do composto (I) tanto antes quanto após a armazenagem.

APLICABILIDADE INDUSTRIAL

10 A preparação sólida da presente invenção é útil como um medicamento terapêutico para diabetes e outros e tem simultaneamente propriedade de dissolução, estabilidade química e estabilidade de dissolução superiores.

15 Este pedido tem base no pedido Nº 2007-023594 depositado no Japão, conteúdos os quais são aqui incorporados por referência.

REIVINDICAÇÕES

1. Preparação sólida, caracterizada pelo fato de que compreende as seguintes primeira e segunda partes:

5 (1) a primeira parte compreendendo 2-[[6-[(3R)-3-amino-1-piperidinil]-3,4-diidro-3-metil-2,4-dioxo-1(2H)pirimidinil]metil]-benzo-nitrila ou um sal deste e, como o primeiro excipiente, açúcar ou álcool de açúcar; e

(2) a segunda parte compreendendo pioglitazona ou um sal deste e, como o segundo excipiente, açúcar ou álcool de açúcar.

10 2. Preparação sólida de acordo com a reivindicação 1, caracterizada pelo fato de que o açúcar ou álcool de açúcar é lactose, sacarose, eritritol ou manitol.

3. Preparação sólida de acordo com a reivindicação 2, caracterizada pelo fato de que o primeiro e segundo excipientes são manitol.

15 4. Preparação sólida de acordo com a reivindicação 3, caracterizada pelo fato de que é um tablete revestido compreendendo um núcleo interno feito da primeira parte, e uma camada externa feita da segunda parte.

20 5. Preparação sólida de acordo com a reivindicação 2, caracterizada pelo fato de que o primeiro excipiente é manitol e o segundo excipiente é lactose.

6. Preparação sólida de acordo com a reivindicação 5, caracterizada pelo fato de que é um tablete revestido compreendendo um núcleo interno feito da segunda parte, e uma camada externa feita da primeira parte.

25 7. Preparação sólida de acordo com a reivindicação 5, caracterizada pelo fato de que é um tablete de múltiplas camadas compreendendo a primeira camada feita da primeira parte, e a segunda camada feita da segunda parte.