

ROYAUME DU MAROC

OFFICE MAROCAIN DE LA PROPRIETE (19)
INDUSTRIELLE ET COMMERCIALE



المملكة المغربية

المكتب المغربي
للملكية الصناعية والتجارية

(12) BREVET D'INVENTION

(11) N° de publication :
MA 28116 A1

(51) Cl. internationale :
A61K 31/4439

(43) Date de publication :
01.08.2006

(21) N° Dépôt :
28976

(22) Date de Dépôt :
28.04.2006

(30) Données de Priorité :
31.10.2003 JP 2003-371679

(86) Données relatives à la demande internationale selon le PCT:
PCT/JP2004/015958 21.10.2004

(71) Demandeur(s) :
**TAKEDA PHARMACEUTICAL COMPANY LIMITED, 1-1, DOSHOMACHI 4-CHOME,
CHUO-KU, OSAKA-SHI OSAKA (JP)**

(72) Inventeur(s) :
KOYAMA Hiroyoshi ; DOKEN Kazuhiro ; KAWANO Tetsuya ; HAMAGUCHI Naoru

(74) Mandataire :
ABU-GHAZALEH INTELLECTUAL PROPERTY (TMP AGENTS)

(54) Titre : **PREPARATION SOLIDE COMPRENANT UN SENSIBILISATEUR A
L'INSULINE, UN SECRETAGOGUE D'INSULINE ET UN ESTER D'ACIDE GRAS DE
POLYOXYETHYLENE SORBITAN**

(57) Abrégé : **PREPARATION SOLIDE COMPRENANT UN SENSIBILISATEUR A
L'INSULINE, UN SECRETAGOGUE D'INSULINE ET UN ESTER D'ACIDE GRAS DE
POLYOXYETHYLENE SORBITAN**

RÉSUMÉ

La préparation solide est utile comme un agent de traitement des diabètes ou des maladies de même nature et excellente en ce qui concerne les propriétés de dissolution du sensibilisateur d'insuline et du sécrétagogue d'insuline, qui comprend le sensibilisateur d'insuline et le sécrétagogue d'insuline et l'ester d'acide gras de sorbitane de polyoxyéthylène est fournie.

DESCRIPTION

PREPARATION SOLIDE COMPRENANT UN SENSIBILISATEUR A L'INSULINE, UN SECRETAGOGUE D'INSULINE ET UN ESTER D'ACIDE GRAS DE POLYOXYETHYLENE SORBITAN

Champs technique

L'invention en question concerne la préparation solide composée d'un sensibilisateur d'insuline, d'un sécrétagogue d'insuline et d'un ester d'acide gras du polyoxyéthylène de sorbitane utile comme un agent de traitement du diabète.

Art du contexte

Les préparations suivantes contenant un sensibilisateur d'insuline tel que les thiazolidinediones et le sécrétagogue d'insuline ont été rapportés :

- 1) une composition pharmaceutique composée d'un renforceur de sensibilité d'insuline en combinaison avec un ou plusieurs antidiabétiques différant du renforceur dans le mécanisme d'action (voir le EP 749751 A) ;
- 2) une composition composée des quantités efficaces synergiques d'un agent d'urée sulfonique antidiabétique et d'un agent antidiabétique de glitazone (voir le WO 98/36755)
- 3) une composition pharmaceutique contenant le sensibilisateur d'insuline, le sécrétagogue d'insuline et un porteur pharmaceutiquement acceptable (voir WO 98/57649 et
- 4) une composition pharmaceutique contenant le sensibilisateur d'insuline, une quantité submaximale du sécrétagogue d'insuline et un porteur pharmaceutiquement acceptable (voir le WO 99 /03476).

Il est préférable que la préparation solide soit composée d'un sensibilisateur d'insuline et d'un sécrétagogue d'insuline, les ingrédients actifs sont biologiquement équivalents à ceux qui sont contenus dans les deux préparations solides séparées comme un ingrédient actif simple.

Cependant, l'inventeur a trouvé un problème dans une préparation solide composée d'un sensibilisateur d'insuline et d'un sécrétagogue d'insuline pour la première fois, c.-à-d., constaté que ladite préparation solide a eu la propriété de dissolution indésirable du sécrétagogue d'insuline., c'est à dire, Le taux de dissolution du sécrétagogue d'insuline à partir de ladite préparation solide était plus lent par rapport à la préparation solide contenant du sécrétagogue d'insuline comme un ingrédient actif simple.

Révélation de l'invention

Les actuels inventeurs ont étudiés intensivement afin de résoudre le problème ci-dessus. Comme résultat, ils ont constaté que la propriété de dissolution du sécrétagogue d'insuline pourrait être améliorée en incorporant un ester d'acide gras de sorbitane de polyoxyéthylène dans la préparation solide en conséquence ont complété l'invention en question ; c'est à dire l'invention en question fournit :

- 1) une préparation solide composée d'un sensibilisateur d'insuline et d'un sécrétagogue d'insuline et d'un ester d'acide gras de sorbitane de polyoxyéthylène ;
- (2) une préparation solide selon la première (1) ci-dessus, dans laquelle le sensibilisateur d'insuline est l'hydrochlorure de pioglitazone ;
- (3) d'une préparation solide selon la précédente (1) ci-dessus, dans laquelle le sécrétagogue d'insuline est l'agent d'urée sulfonique (1);
- (4) d'une préparation solide selon la précédente dans laquelle l'agent d'urée sulfonique est la glimpéride ;
- (5) une préparation solide selon la précédente (1) ci-dessus dans laquelle l'ester d'acide gras de sorbitane de polyoxyéthylène est le polysorbate 80;
- (6) une préparation solide composée d'hydrochlorure de pioglitazone, de glimpéride et de polysorbate 80; et des substances de même nature.

Explication détaillée de l'invention

Le sensibilisateur d'insuline utilisée dans l'invention en question signifie que tout médicament qui restaure la fonction aérée d'un récepteur d'insuline à l'état initiale et améliore de ce fait la résistance d'insuline. Les exemples spécifiques du sensibilisateur d'insuline comprennent : le pioglitazone, le rosiglitazone, la réglixane (JTT 501, GI-262570, la nétoglitazone (MCC-555) ;

la balaglitazone (DRF-2593), la MB-13 125, la benzamide -(2,4- dioxothiazolidine-5-ylméthyle)-2-méthoxy-N-[4(triofluorométhyle)benzyle](KRP-297), le rivoglitazone (CS-011), le FK-614, les composés décrites au WO99/58510 (par exemple(l'acide phénylbutyrique-4 (E)-4[4-(5-méthyle-2-phényle-4- oxazolyl méthoxy)benzyloxyimino], le tesaglitazar (AZ-242), le ragaglitazar (NN-622), le Muraglitazar (BMS-298585), le ONO-5816, le LM-4156, le MBX 102, le LC-519818, le MX-6054, le LY-510929, le T-131, le THR-0921 et des substances de même nature.

Le sensibilisateur d'insuline peut être sous la forme d'un sel. Un tel sel peut être un sel pharmacologiquement acceptable, tels que les sels avec des bases inorganiques, les sels avec des bases organiques, les sels avec des acides inorganiques, les sels avec des acides organiques et des sels avec des acides aminés basiques ou des acides aminés acides.

Les exemples préférés des sels avec des bases inorganiques incluent des sels avec des métaux d'alcali comme le sodium et le potassium ; les métaux de terre alcalins comme le calcium et le magnésium ; l'aluminium, l'ammonium et des produits de même nature.

Les exemples préférés des sels avec des bases organiques incluent des sels avec de la triméthylamine, la triéthylamine, la pyridine, la picholine, l'éthanolamine, la diéthanolamine, la tri-éthanolamine, la dicyclohexylamine, la dibenzyléthylenediamine N,N et des produits de même nature.

Les exemples préférés des sels avec des acides inorganiques incluent des sels avec de l'acide chlorhydrique, l'acide bromhydrique, l'acide nitrique, l'acide sulfurique, l'acide phosphorique et des produits de même nature. Les exemples préférés des sels avec des acides organiques incluent des sels avec de l'acide formique, l'acide acétique, l'acide trifluoroacétique, l'acide oxalique, l'acide fumarique, l'acide tartrique, l'acide maléique, l'acide citrique, l'acide succinique, l'acide malique, l'acide méthanesulfonique, l'acide benzenesulfonique, l'acide toluenesulfonique-p et des produits de même nature.

Les exemples préférés des sels avec des acides aminés basiques incluent des sels avec de l'arginine, la lysine, l'ornithine et des produits de même nature.

Les exemples préférés des sels avec des acides aminés acides incluent des sels avec de l'acide aspartique, l'acide glutamique et des produits de même nature.

Le sensibilisateur d'insuline peut être anhydrique ou hydrique. Le sensibilisateur d'insuline est de préférence le pioglitazone ou un sel de celui-ci (de préférence, l'hydrochlorure) ou le rosiglitazone ou un sel de celui-ci (de préférence, le maléate) et plus de préférence le chlorhydrate de pioglitazone.

Le sensibilisateur d'insuline utilisé dans cette invention en question peut être un mélange de deux ou plusieurs sensibilisateurs d'insuline à une proportion convenable.

Le sécrétagogue d'insuline utilisé dans l'invention en question inclut les agents d'urée sulfonylique (par exemple la tolbutamide, la glibenclamide, la gliclazide, la chlorlopanamide, la tolazamide, l'acétohexamide, la glyclopyramide, la limépiride, la glipizide, la glybuzole) et les sécrétagogues d'insuline d'urée non sulfonyliques (par exemple la répaglinide, la natéglinide, la mitiglinide ou son hydrate du sel de calcium).

Le sécrétagogue d'insuline peut être sous la forme de sel semblable à celle du sensibilisateur d'insuline mentionné ci-dessus et peut être anhydrique ou hydrique.

Le sécrétagogue d'insuline est de préférence un agent d'urée de sulfonyl, mieux la limépiride.

Le sécrétagogue d'insuline utilisé dans l'invention en question peut être un mélange de deux ou plusieurs sécrétagogues à une proportion convenable.

L'ester d'acide gras de sorbitane de polyoxyéthylène utilisé dans l'invention en question inclut le polysorbate 20, le polysorbate 40, le polysorbate 60, le polysorbate 65, le polysorbate 80 et des produits de même nature.

L'ester d'acide gras de sorbitane de polyoxyéthylène est de préférence le polysorbate 80.

L'ester d'acide gras de sorbitane de polyoxyéthylène utilisé dans l'invention en question peut être un mélange de deux ou plusieurs esters d'acide gras de sorbitane de polyoxyéthylène à une proportion convenable.

Si le sulfate laurique de sodium, l'ester de stéarate de saccharose (HLB16) ou le glycol de polyoxyéthylène (160) ou le glycol de polyoxyéthylène (30) (marque de fabrique : F68 Pluronique) sont utilisés au lieu de l'ester d'acide gras de sorbitane de polyoxyéthylène dans la préparation solide de l'invention en question, l'excellent effet sur la propriété d'amélioration de la sécrétagogue d'insuline ne peut pas être réalisé.

La préparation solide de l'invention en question est en particulier de préférence une préparation solide composée du chlorhydrate de pioglitazone, et de glimepiride, de polysorbate 80.

La préparation solide de l'invention en question peut contenir des additifs conventionnellement utilisés dans le domaine de la technologie pharmaceutique. De tels additifs incluent des excipients, des désintégrant, des lieurs, des lubrifiants, des agents de coloration, des régulateurs de pH, des stabilisateurs, des corrigéants, des édulcorants, des saveurs, des agents de fluidification et des produits de la même nature. Les quantités utilisées des additifs sont déterminées selon les quantités conventionnellement utilisées dans le domaine de la technologie pharmaceutique.

Les excipients incluent les amidons comme la fécule de maïs, la fécule de pomme de terre, l'amidon de blé, l'amidon du riz, l'amidon partiellement prégélatinisé (α), l'amidon prégélatinisé (α) et l'amidon poreux ; les saccharides de sucre ou les alcools de sucre tels que le lactose, le fructose, le glucose, le mannitol et le sorbitol ; le phosphate de calcium anhydre, la cellulose cristalline, le carbonate de calcium précipité, le silicate de calcium et des produits de même nature. Puisque la préparation solide de l'invention en question contient l'ester d'acide gras de sorbitane de polyoxyéthylène, sa dureté tend à diminuer. Par conséquent, la préparation solide contient de préférence la cellulose cristalline comme excipient afin d'augmenter la dureté. La quantité utilisée de la cellulose cristalline est de préférence de 5 à 60 pièces en poids, mieux de 10 à 50 pièces en poids basée sur 100 pièces en poids de la préparation solide.

Les désintégrants incluent le carboxyméthylcellulose, le calcium de carboxyméthylcellulose, le sodium d'amidon oxyméthylque, le sodium de croscarmellose, le crospovidone sous-substitué, l'hydroxypropylcellulose, l'amidon d'hydroxypropyl 1 et des produits de même nature. La quantité utilisée du désintégrant est de préférence de 0,5 à 25 pièces en poids, mieux 1 à 15 pièces en poids basé sur 100 pièces en poids de la préparation solide.

Les lubrifiants incluent le stéarate de magnésium, le stéarate de calcium, le talc, l'ester d'acide gras de saccharose, le fumarate de sodium des stéaryliques et des produits de même nature.

Les agents de coloration incluent des colorants alimentaires tels que le jaune alimentaire No.5 (le jaune de coucher du soleil, le même que le jaune de nourriture No.6 aux Etats-Unis d'Amérique), le rouge de nourriture No.2 et le bleu de nourriture

No.2 ; les colorants de lac de nourriture, le sesquioxyde de fer et des produits de même nature.

Les régulateurs de PH incluent le citrate, le phosphate, le carbonate, le tartrate, le fumarate, l'acétate, le sel aminoacide et des substances du même nature.

Les stabilisateurs incluent le tocophérol, le tétrasodium d'édétate, l'amide d'acide nicotinique, les cyclodextrines et des substances de même nature.

Les corrigents incluent l'acide ascorbique, l'acide citrique, l'acide tartrique, l'acide malique et des substances de même nature.

Les édulcorants incluent : l'aspartame, l'Acesulfame K, la thaumatine, le sodium de saccharine, le glycyrrhizinate de dipotassium et des substances de même nature.

Les parfums incluent le menthol, l'huile de la pastille de menthe, l'huile de citron, la vanilline et des substances de même nature.

Les agents de fluidisation incluent l'acide silicique anhydre léger, le dioxyde de silicone hydrique et des substances de même nature. L'acide silicique anhydre léger contient le dioxyde de silicone hydrique ($\text{SiO}_2 \cdot n\text{H}_2\text{O}$) (dans laquelle n indique un intègre) comme le principal composant et inclut en particulier la Sylysie 320 (nom de marque ; le produit chimique Sylysie Fuji, LTD), AEROSIL 200 (le nom de marque, le Aerosil Nippon CO., LTD) et des substances de même nature.

Deux ou plusieurs des additifs susmentionnés peut être utilisés comme un mélange à une proportion convenable.

Les formes de dosage de la préparation solide de l'invention en question inclut des préparations orales telles que les comprimés (compris les comprimés sublinguaux et les comprimés intra oralement désintégrant), les capsules (compris des capsules douces et des microcapsules), les poudres, les grains et les troches ; et les préparations parentérales telles que les préparations externes (par exemple, les préparations transdermales et les pommades), les suppositoires (par exemple, les suppositoires rectales et les suppositoires vaginales) et les gélules. Ces préparations peuvent être des préparations à déversement contrôlé (par exemple, les micro capsules à déversement soutenu). La préparation solide de l'invention en question est de préférence un comprimé (de préférence un comprimé disposé en couches).

La préparation solide de l'invention en question peut être sous forme ronde, capelet ou rectangulaire.

La teneur en un sensibilisateur d'insuline dans la préparation solide de l'invention en question est, par exemple, 0,01 à 98 pièces en poids, de préférence de 1 à 90 pièces en poids par 100 pièces en poids de la préparation solide de l'invention en question.

En particulier, quand le sensibilisateur d'insuline est le hydro chlorure de pioglitazone, la teneur en hydro chlorure de pioglitazone dans la préparation solide de l'invention en question est de préférence de 0,01 à 70 pièces en poids, mieux de 2 à 60 pièces en poids par 100 pièces en poids de la préparation solide de l'invention en question.

La teneur en sécrétagogue d'insuline dans la préparation solide de l'invention en question est, par exemple, de 0,01 à 95 pièces en poids, de préférence de 0,03 à 90 pièces en poids par 100 pièces en poids de la préparation solide de l'invention en question.

La teneur en ester d'acide gras de sorbitane de polyoxyéthylène dans la préparation solide de l'invention en question est, par exemple, de 0,01 à 30 pièces en poids, de préférence de 0,05 à 20 pièces en poids, mieux de 0,2 à 1 pièces en poids par 100 pièces en poids de la préparation solide de l'invention en question.

Quand l'ester d'acide gras de sorbitane de polyoxyéthylène est incorporé dans la préparation, l'ester d'acide gras de sorbitane de polyoxyéthylène est oxydé afin de produire le formaldéhyde qui peut avoir un effet négatif sur la stabilité de l'ingrédient actif de la préparation. De plus, l'augmentation de la dureté de la préparation est causé par une augmentation de la teneur en ester d'acide gras de sorbitane de polyoxyéthylène dans la préparation. Par conséquent, la teneur en ester d'acide gras de sorbitane de polyoxyéthylène dans la préparation de l'invention en question est de préférence la quantité minimale qui est suffisante de provoquer l'effet voulu (par exemple l'amélioration de la propriété de dissolution de la sécrétagogue d'insuline), par exemple de 0,07 pièces en poids, ou moins par 100 pièces en poids de la préparation solide de l'invention en question.

La préparation solide de l'invention en question peut être produite par la formulation du sensibilisateur d'insuline, le sécrétagogue d'insuline et l'ester d'acide gras de sorbitane de polyoxyéthylène ensemble avec, en cas de besoin, les additifs susmentionnés selon la méthode conventionnelle dans le domaine de la technologie pharmaceutique.

La formulation peut être performé par le mélange combiné, la granulation, le remplissage des capsules, la compression, le revêtement et la même chose

convenablement. Le mélange est effectué en utilisant un mélangeur tel que le mélangeur en forme de V ou le mélangeur faisant une chute et le grenage est effectué en utilisant un cristallisateur tel que le cristallisateur à agitation rapide ou un cristallisateur à lit fluide. La compression est effectuée, par exemple, en utilisant une machine de compression ou une machine de compression rotatoire et normalement sous une pression de 1 à 35 KN/cm². Le revêtement est effectué, par exemple, en utilisant une machine de revêtement de pellicule et une base de revêtement peut être, par exemple, une base à revêtement par le sucre, une base soluble à revêtement par la pellicule, une base entérique à revêtement par la pellicule et des substances de même nature.

La base à revêtement par le sucre peut être, par exemple, un alcool de saccharide ou un alcool de sucre tel que le saccharose ou l'érythritol, et peut être également utilisée en combinaison avec une ou plusieurs espèces choisies à partir du talc, du carbonate de calcium précipité, de la gélatine, d'arabique de gomme, du pullulan, de la paraffine carnauba et des substances de même nature.

La base hydrosoluble à revêtement par la pellicule inclut les polymères cellulosiques tels que l'hydroxypropylcellulose, l'hydroxypropylmethylcellulose, l'hydroxyéthylcellulose, la cellulose méthylhydroxyéthylque ; les polymères produits par synthèse tels que le diéthylaminoacétate de polyvinylacétal, le copolymère E d'aminokyméthacrylate [Eudragit E (nom de marque, Roem Pharma] et la povidone (le polyvinylpyrrolidone), les polysaccharides tels que la pullulane et des substances de même nature.

La base entérique à revêtement par la pellicule inclut des polymères cellulosiques tels que la phtalate hydroxypropylméthylcellulose, la succinate d'acétate hydroxypropylméthylcellulotique, la carboxyméthyléthylcellulose et la phtalate d'acétate cellulosique, les polymères acides acryliques tel que le copolymère d'acide méthacrylique (Eudragit L (nom de marque), Roem Pharma] , le copolymère LD d'acide méthacrylique (Eudragit L-3055 (nom de marque), (Roehm Pharma] et le copolymère S d'acide méthacrylique (Eudragit S (nom de marque), Roem Pharma] , les produits naturelles tels que la gomme-laque, et des produits de même nature.

La base de revêtement par la pellicule à déversement soutenu inclut les polymères cellulosiques tels que la cellulose éthylque,, les polymères des acides acryliques tels que le copolymère RS aminokyméthacrylate [Eudragit RS (nom de marque),

Roehm Pharma] et la suspension copolymérique d'acrylate éthylique/ la suspension copolymérique de méthacrylate méthylique [Eudragit NE(nom de marque), (Roem Pharma) ; l'acétate cellulosique ; et des produits de même nature.

Deux ou plusieurs des bases de revêtement susmentionnées peuvent être mélangées à une proportion convenable et ensuite utilisées. Lors de l'étape de revêtement, les additifs de revêtement peuvent également être utilisés.

Les additifs de revêtement incluent un agent de blocage léger et/ou un agent de coloration tel que le dioxyde de titane, le talc et le sesquioxyde de fer ; le plastifiant tel que le glycol de polyéthylène, le citrate triéthylique, l'huile de castor et les polysorbates ; l'acide organique tel que l'acide citrique, l'acide tartrique, l'acide malique et l'acide ascorbique ; et des produits de même nature.

Le revêtement est effectué par une méthode connue, par exemple, en utilisant la machine de revêtement par pellicule.

La préparation solide de l'invention en question peut être imprimée avec une marque ou une lettre pour la discrimination et peut avoir une ligne de clivage en raison de sa division.

La préparation solide de l'invention en question est produite de préférence par les processus suivants :

1) Après le mélange du sensibilisateur d'insuline et du sécrétagogue d'insuline avec des additifs tels que les excipients, le mélange est grené tout en le vaporisant avec une dispersion ou une solution d'ester d'acide gras de sorbitane de polyoxyéthylène (de préférence le polysorbate 80) et des additifs tels que les lieurs dans un dissolvant (par exemple l'eau). Les grains obtenus sont mélangés avec des additifs tels que les désintégrants et les lubrifiants et ensuite, en cas de besoin, comprimés afin de produire la préparation solide de l'invention en question.

2) Après le mélange du sensibilisateur d'insuline avec des additifs tels que les excipients, le mélange est grené tout en le vaporisant avec une dispersion ou une solution d'ester d'acide gras de sorbitane de polyoxyéthylène (de préférence le polysorbate 80) et des additifs tels que les lieurs dans un dissolvant (par exemple l'eau). Les grains obtenus sont mélangés avec des additifs tels que les désintégrants et les lubrifiants et ensuite, en cas de besoin, comprimés afin de produire la préparation solide de l'invention en question.

3) Après le mélange du sensibilisateur d'insuline avec des additifs tels que les excipients, le mélange est grené tout en le vaporisant avec une dispersion ou une

solution d'additifs tels que les lieurs (de préférence la povidone) dans un dissolvant (par exemple l'eau).

Après le mélange du sécrétagogue d'insuline avec des additifs tels que les excipients, le mélange est grené tout en le vaporisant avec une dispersion ou une solution d'ester d'acide gras de sorbitane de polyoxyéthylène (de préférence le polysorbate 80) et des additifs tels que les lieurs dans un dissolvant (par exemple l'eau).

Les grains contenant le sensibilisateur d'insuline et les grains contenant le sécrétagogue d'insuline ainsi obtenus sont mélangés ensemble avec des additifs tels que les désintégrants et les lubrifiants et ensuite, en cas de besoin, comprimés afin de produire la préparation solide de l'invention en question.

4) Après le mélange du sécrétagogue d'insuline avec des additifs tels que les excipients, le mélange est grené tout en le vaporisant avec une dispersion ou une solution d'additifs tels que les lieurs (de préférence la povidone) dans un dissolvant (par exemple l'eau).

La dispersion ou la solution du sécrétagogue d'insuline, d'ester d'acide gras de sorbitane de polyoxyéthylène (de préférence le polysorbate 80) et des additifs tels que les lieurs dans un dissolvant (par exemple l'eau) est grené en la vaporisant sur des additifs tels que les excipients.

Les grains contenant le sensibilisateur d'insuline et les grains contenant le sécrétagogue d'insuline ainsi obtenus sont mélangés ensemble avec des additifs tels que les désintégrants et les lubrifiants et ensuite, en cas de besoin, comprimés afin de produire la préparation solide de l'invention en question.

5) Après le mélange du sensibilisateur d'insuline avec des additifs tels que les excipients, le mélange est grené tout en le vaporisant avec une dispersion ou une solution d'additifs tels que les lieurs (de préférence la povidone) dans un dissolvant (par exemple l'eau). Les grains obtenus sont mélangés avec des additifs tels que les désintégrants et les lubrifiants afin d'obtenir de la poudre mélangée.

La poudre mélangée contenant le sensibilisateur d'insuline et la poudre mélangée contenant le sécrétagogue d'insuline ainsi obtenue sont disposées en couches et ensuite comprimées afin de produire la préparation solide (un comprimé disposé en deux couches) de l'invention en question.

6) Après le mélange du sécrétagogue d'insuline avec des additifs tels que les excipients, le mélange est grené tout en le vaporisant avec une dispersion ou une solution d'additifs tels que les lieurs (de préférence la povidone) dans un dissolvant (

par exemple l'eau). Les grains obtenus sont mélangés avec des additifs tels que les désintégrants et les lubrifiants et ensuite comprimés en un comprimé de base.

La dispersion ou la solution du sécrétagogue d'insuline, d'ester d'acide gras de sorbitane de polyoxyéthylène (de préférence le polysorbate 80) et des additifs tels que les lieurs dans un dissolvant (par exemple l'eau) est grené en la vaporisant sur des additifs tels que les excipients. Les grains obtenus sont mélangés avec des additifs tels que les désintégrants et les lubrifiants afin d'obtenir de la poudre mélangée.

La poudre mélangée ainsi obtenue comme couche externe et le comprimé de base décrits ci-dessus sont comprimés afin de produire la préparation solide (un comprimé couvert à sec) de l'invention en question.

7) Après le mélange du sécrétagogue d'insuline avec des additifs tels que les excipients, le mélange est grené tout en le vaporisant avec une dispersion ou une solution d'additifs tels que les lieurs (de préférence la povidone) dans un dissolvant (par exemple l'eau). Les grains obtenus sont mélangés avec des additifs tels que les désintégrants et les lubrifiants et sont comprimés en un comprimé. Ce comprimé est couvert avec une solution de pellicule de sécrétagogue d'insuline, d'ester d'acide gras de sorbitane de polyoxyéthylène (de préférence le polysorbate 80), une base de revêtement et des additifs tels que les agents de blocage légers afin de produire la préparation solide (le comprimé couvert par la pellicule) de l'invention en question.

Parmi ces procédés, la susdite 5) est préférée. La préparation solide obtenue par la susdite est excellente en ce qui concerne les propriétés de dissolution du sensibilisateur d'insuline et du sécrétagogue d'insuline, et en particulier à l'excellente propriété de dissolution qui est équivalente à celle de « la préparation solide contenant le sécrétagogue d'insuline comme un ingrédient active simple ». La préparation solide obtenue par la susdite 5) est également excellente en l'uniformité de la teneur en sécrétagogue d'insuline.

Entre les unités de dosage individuelles (par exemple les comprimés) de la préparation solide de l'invention en question. Il existe une petite variation en la teneur du sécrétagogue d'insuline. La préparation solide de l'invention en question dispose également d'une stabilité de stockage et expose l'efficacité médicale stable.

La préparation solide de l'invention en question est de préférence une préparation solide composée de « la couche contenant le sensibilisateur d'insuline » et « une couche contenant le sécrétagogue d'insuline et l'ester d'acide gras de sorbitane de polyoxyéthylène ».

La «couche contenant le sensibilisateur d'insuline » contient de préférence en plus des excipients (par exemple le lactose) et les lieurs (par exemple le povidone) et peut contenir de plus les désintégrants (par exemple le sodium de croscarmellose) et des lubrifiants (par exemple le stéarate de magnésium). Quand la « couche contenant le sensibilisateur d'insuline » contient la povidone comme un lieur, une préparation solide qui est excellente en matière de dissolution du sensibilisateur d'insuline à partir de ladite préparation solide, par exemple, la préparation solide qui a un mode de dissolution stable de sensibilisateur d'insuline et dans lequel il existe une petite différence dans le mode de dissolution (en particulier, le mode de dissolution au début de la dissolution) entre les unités de dosage individuelles de ladite préparation solide, est obtenu.

Le sensibilisateur d'insuline de la «couche contenant le sensibilisateur d'insuline » est de préférence l'hydrocarbure de pioglitazone.

La « couche contenant le sécrétagogue d'insuline et l'ester d'acide gras de sorbitane de polyoxyéthylène » contient en plus de préférence les excipients (par exemple le lactose, la cellulose cristalline ou le mélange de celui-ci) et des lieurs (par exemple l'hydroxypropylcellulose) et peut contenir de plus des désintégrants (par exemple le sodium de croscarmellose) et les lubrifiants (par exemple le stéarate de magnésium). Quand la « couche contenant le sécrétagogue d'insuline et l'ester d'acide gras de sorbitane de polyoxyéthylène » contient la cellulose cristalline comme un excipient, la préparation solide avec une dureté croissante, par exemple, la préparation solide qui ne crevasse ou ébrèche quand elle est formulée, transférée, dispensée ou administrée, est obtenue.

Le sécrétagogue d'insuline et l'ester d'acide gras de sorbitane de polyoxyéthylène de la «couche contenant le sécrétagogue d'insuline et l'ester d'acide gras de sorbitane de polyoxyéthylène » sont respectivement de préférence la glimpéride et le Polysorbate 80.

La préparation solide susmentionnée est composée d'une couche contenant le sensibilisateur d'insuline et une couche contenant le sécrétagogue d'insuline et l'ester d'acide gras de sorbitane de polyoxyéthylène » est de préférence une préparation solide (de préférence un comprimé disposé en des couches) obtenue par la susdite 5). La préparation solide de l'invention en question peut être oralement et parentéralement administrée prudemment aux mammifères (par exemple, les souris,

les rats, les chats, les chiens, les bovins, les chevaux, les singes, l'être humain , et d'autres).

La préparation solide de l'invention en question est utile comme un agent de prévention et de traitement pour, par exemple, le diabète (par exemple le diabète de type 1, le diabète de type 2, le diabète gestationnel, etc.) l'hyperlipémie (par exemple l'hypertriglycéridémie, l'hypercholestérolémie, l'hypolipoprotéïnémie de haute densité, l'hyperlipémie postprandiale, etc.), la tolérance de glucose affaiblie (IGT), les complications diabétiques [par exemple., la neuropathie, la néphropathie, la rétinopathie, la cataracte, la macroangiopathie, l'ostéopénie, le coma hyperosmolaire diabétique, les infections (par exemple., l'infection de l'appareil respiratoire, l'infection de l'appareil urinaire, l'infection du canal digestif, l'infection dermique du tissu doux, l'infection des membres inférieures, etc.), la gangrène diabétique, la xérostomie, l'hypacusis, le trouble cérébrovasculaire, le trouble de la circulation sanguine périphérique, etc.), l'obésité , l'ostéoporose, la cachexie (par exemple, la cachexie cancéreuse, la cachexie tuberculeuse, la cachexie diabétique, la cachexie hémopathique, la cachexie endocrinopathique, la cachexie infectieuse, ou la cachexie provoquée par le syndrome immunodéficientaire acquis (SIDA), le foie gras, l'hypertension, le syndrome ovaire polycystique,, les maladies rénales (par exemple., la néphropathie diabétique, la glomérulonéphrite, la glomérulosclérose, le syndrome néphrotique, la néphrosclérose hypertensive, les maladies rénales à l'étape finale etc.), la dystrophie musculaire, l'infarctus du myocarde, l'angine de poitrine, les troubles cérébrovasculaires (par exemple (e.g. , l'infarctus cérébral, la congestion cérébrale), le syndrome résistant à l'insuline, le syndrome X, le syndrome dysmétabolique, l'hyperinsulinémie, les troubles sensoriels provoqués par l'hyperinsulinémie, les tumeurs (par exemple la leucémie, le cancer du sein, le cancer de prostate, le cancer de la peau, etc.), la colopathie fonctionnelle, la diarrhée aiguë/chronique, les maladies inflammatoires [par exemple, la maladie d'Alzheimer, l'arthrite rhumatoïde chronique, la spondylitis deformans, l'arthrite deformans, le lumbago, la goutte, l'inflammation postopératoire ou traumatique, l'enflure, la névralgie, la pharyngite, la cystite, l'hépatite, (compris l'hépatite grasse non alcoolique, la pneumonie, la pancréatite, la maladie du côlon inflammatoire, la colite ulcéraire, etc...) le syndrome d'obésité viscérale ou l'artériosclérose, (par exemple, l'athérosclérose, etc..).

La préparation solide de l'invention en question est également utile pour la prévention secondaire des incidents cardiovasculaires tels que l'infarctus du myocarde) et l'inhibition de l'évolution de ces maladies (par exemple, l'inhibition de l'évolution de la tolérance du glucose affaiblie aux diabètes, ou l'inhibition de l'évolution de l'artériosclérose chez les patients diabétiques).

La dose de la préparation solide de l'invention en question peut être une quantité efficace basée sur le sensibilisateur d'insuline et du sécrétagogue d'insuline contenus dans ladite préparation solide.

La quantité efficace du sensibilisateur d'insuline est normalement de 0,01 à 500 mg/jour, de préférence de 0,1 à 100 mg/jour par adulte (60 kg de poids).

Dans le cas où le sensibilisateur d'insuline est l'hydrochlorure de pioglitazone, la quantité efficace d'hydrochlorure de pioglitazone est normalement de 7,5 à 60 mg/jour, de préférence de 15 à 60 mg/jour par adulte (60 kg de poids).

Dans le cas où le sensibilisateur d'insuline est le maléate de rosiglitazone, la quantité efficace du maléate de rosiglitazone est normalement de 1 à 12 mg/jour, de préférence de 2 à 8 mg/jour par adulte (60 kg de poids).

La quantité efficace du sécrétagogue d'insuline est normalement de 0,01 à 10000 mg/jour, de préférence de 0,1 à 5000 mg/jour par adulte (60 kg de poids).

Dans le cas où le sécrétagogue d'insuline est l'agent d'urée de sulfonyl (de préférence la glimpéride), la quantité efficace de l'agent d'urée de sulfonyl (de préférence la glimpéride) est normalement de 0,1 à 100 mg/jour, de préférence de 1 à 10 mg/jour par adulte (60 kg de poids) du maléate de rosiglitazone est normalement de 1 à 12 mg/jour, de préférence de 2 à 8 mg/jour par adulte (60 kg de poids).

La préparation solide de l'invention en question est administrée de préférence une ou deux fois, mieux une seule fois par jour aux mammifères susmentionnés. En particulier, la préparation solide de l'invention en question est de préférence administrée aux mammifères une seule fois avant le petit déjeuner.

La préparation solide de l'invention en question est de préférence une préparation solide contenant l'hydrochlorure de pioglitazone et la glimpéride, de préférence un comprimé (un comprimé disposé en des couches) contenant 30 mg d'hydrochlorure de pioglitazone et 2 mg de la glimpéride, un comprimé (de préférence un comprimé disposé en des couches) contenant 30 mg d'hydrochlorure de pioglitazone et 4 mg de la glimpéride, ou des substances de même nature.

La préparation solide de l'invention en question peut être utilisée en combinaison avec un ou plusieurs médicaments (ci-dessous référés aux médicaments concomitants) sélectionnés des agents de traitement diabétiques, des agents de traitement des complications diabétiques, des agents de traitement d'hyperlipémie, des médicaments d'hypotension, des médicaments contre l'obésité, des médicaments diurétiques et antithrombotiques. Ces constituants actifs peuvent être des composés de basses molécules ou une protéine macromoléculaire, des polypeptides, des anticorps, des vaccins ou des produits de même nature. Deux ou plusieurs de ces composés actifs peuvent être mélangés à une proportion convenable pour l'usage.

Les agents de traitement diabétiques incluent les préparations à base d'insuline (par exemple, les préparations d'insuline d'origine animale extraites à partir du pancréas du porc ou des bovins ; des préparations d'insuline humaine qui sont produites par synthèse de la génie génétique en utilisant l'*Escherichia Coli* ou la levure ; le zinc d'insuline ; le zinc d'insuline de protamine ; les fragments ou les dérivées d'insuline (par exemple, INS-1) etc.), les inhibiteurs d' α -glucosidase (par exemple le voglibose, l'acarbose, le miglitol, l'émiglitate, etc.), les agents de biguanide (par exemple , la phenformine, la métformine, la buformine, ou des sels (par exemple, l'hydrochlorure, le fumarate, le succinate), etc.), les inhibiteurs IV de la dipeptidylpeptidase (par exemple NVP-DPP-278, PT100, NVP-DPP-778, LAF237 , P32/98, P93/01, TS-021 etc.), les agonistes β_3 (par exemple, CL-316243, SR-58611-A , UL-TG-307, SB-226552, AJ-9677 , BMS-196085, AZ-40140, etc.), les agonistes amylines (e.g la pramlintide etc.), les inhibiteurs de phosphatase de phosphotyrosine (par exemple, (le vanadate de sodium etc.), les inhibiteurs de la glyconéogenèse (par exemple les inhibiteurs de phosphorylase de glycogène, les inhibiteurs de phosphatase-glucose-6, les antagonistes glucagons, etc.) les inhibiteurs co-transporteurs du sodium-glucose (SGLUT) (par exemple, la T-1095 ETC.), les inhibiteurs d'hydroxysteroiddehydrogenase (par exemple, BTV-3498), l'adiponectine ou les agonistes de celle-ci, les inhibiteurs IKK (par exemple, AS-2868), les agents de léptine assurant l'amélioration de la sensibilité, les agonistes récepteurs de la somatostatine (par exemple, les composés décrites au WO01/252228 , WO03/42204, WO98/44921, WO98/45285, et WO99/22735), les activateurs de glucokinase (par exemple, Ro-28-1675) et des composés de même nature.

A

Les agents de traitement des complications diabétiques incluent les inhibiteurs de la réductase aldose (par exemple, le tolrestât, l'épalrestât, le zenarestât, le zopolrestat, minalrestat, fidarestat (SNK-860), CT-112, etc.), les facteurs neurotrophiques (par exemple le NGF, NT-3, le BDNF, etc.) la production des facteurs neurotrophiques/ les promoteurs de la sécrétion décrits (par exemple au WO01/14372, par exemple, 4-(4-chlorophenyl)-2-(2-méthyl-1-imidazolyl)-5-(3-(2-méthylphénoxy)propyl)oxazole) etc., les inhibiteurs PKC (e.g. le mésylate ruboxistaurin (LY-333531) etc.) les inhibiteurs AGE (par exemple, ALT946, pimagedine, la piratoxathine, la bromide de phénacylthiazolium (ALT766), EXO-226, ALT-711, la pyrodine, la pyrodoxamine etc.), les récupérateurs réactifs d'oxygène, (par exemple, l'acide thioctique etc.), les vasodilatateurs cérébraux (par exemple la tiapride, la mexiletine, etc.), les agonistes récepteurs de somatostatine (par exemple, BIM23190), et les inhibiteurs de la kinase-1 du signal d'apoptosis.

Les agents de traitement d'hyperlipémie incluent les inhibiteurs de la réductase (par exemple, la pravastatine, la simvastatine, la lovastatine, l'atorvastatine, la fluvastatine, la lipantile, la cérvastatine, l'itavastatine (la pitavastatine), la rosuvastatine (ZD-4522) ou leurs sels (les sels de sodium, les sels de calcium, etc.) etc.) les composés de fibrate (par exemple, la benzafibrate, la beclobrate, la binifibrate, la ciprofibrate, la clinofibrate, la clofibrate, l'acide clofibrique, l'étofibrate, la fénofibrate, la gémfibrozil, la nicofibrate, la pirifibrate, la ronifibrate, la simfibrate, la théofibrate, etc.) les inhibiteurs de la synthase de squalène (par exemple, les composés décrits au WO97/10224, par exemple,

1-[[[(3R,5S)-1-(3-acétoxy-2,2-diméthylpropyl)-7-chloro-5-(2,3-diméthylpropyl)-7-chloro-5-(2,3-diméthoxyphényl)-2-oxo-1,2,3,5-tétrahydro-4,1-benzoxazépine-3-yl]acétyl]pipéridine-4- acide acétique, etc...), les inhibiteurs ACAT (par exemple, l'Avasimibe, l'Eflucimibe, etc.), les résines d'échange d'anions (par exemple, la cholestyramine etc.), le probucol, les médicaments d'acide nicotinique (par exemple, le nicomol, le nicéritrol, etc.), le icosapentate éthylique, le phytostérol (par exemple, le soystérol), le γ -oryzanol, etc.) et des substances de même nature.

Les médicaments hypotenseurs incluent les inhibiteurs enzymatiques assurant la transformation par l'angiotensine, (par exemple, la captopril, l'enlapril, la délapril, etc.), les antagonistes d'angiotensine II (par exemple, le candesartan, le cilxetil, le losartan, l'éprosartane, le valsartan, le télmisartan, l'irbesartan, le tasosartan, le médoxomil olmesartan, 1-[[2-(2,5-dihydro-5-oxo-4H-1,2,4-oxadiazol-

A

3-yl)biphenyl-4-yl|méthyl]-2éthoxy-1H-benzimidazole-7-acide carboxylique, etc.) les antagonistes de calcium (par exemple, la manidipine, la nifedipine, la nicardipine, l'amlodipine, l'éfonidipine, etc.), les ouvreurs à canaux de potassium (par exemple, la leveromakaline, L-27152 , AL 0671, NIP-121, etc..) la clonidine et des substances de même nature.

Les médicaments contre l'obésité incluent les médicaments contre l'obésité agissant sur le système nerveux central [e.g. la dexfenfluramine, la fenfluramine, la phentermine, la sibutramine, l'amphépramone, le dexanphetamine, le mazindol, la phénylpropanolamine, le clobenzorex ; les antagonistes de récepteurs MCH (par exemple, SB-568849 , SNAP-7941, les composés décrites au WO01/82925 et WO01/87834) etc.) ; les antagonistes de la neuropeptide Y (par exemple, CP-422935) ; les antagonistes récepteurs de la cannabinoïde, (par exemple le SR-147778) ; les antagonistes de la ghreline ; les inhibiteurs d'hydroxysteroiddehydrogénase-11 β (par exemple le BTV-3498), etc), les inhibiteurs de lipase pancréatiques (par exemple l'orlistat, ATL-962 etc...) les agonistes β 3 (par exemple CL-316243, le SR-58611-A, UL-TG-307 , SB-226552, AJ-9677, BSM-196085, AZ-40140, etc..), les anorexiques ptydiques, (par exemple, la leptine, le CNTF (les facteurs neurotrophiques ciliaires) etc..), les agonistes à base de cholecystokinine (par exemple, la lintitripte, FPL-15849, etc.) les inhibiteurs d'alimentation (par exemple, le P-57) et des substances de même nature.

Le diurétique inclut les dérivés de xanthine (par exemple, le théobromine de salicylate de sodium, le théobromine de salicylate, etc..) , les agents de thiazide (par exemple, l'éthiazide, la cyclopenthiazide, la trichlorméthiazide, l'hydrochlorothiazide, l'hydroflumethiazide, le benzylhydrochlorothiazide, le penflutizide, la polythiazide, la méthyclothiazide, etc..), les médicaments contre l'aldostérone (par exemple, la spironolactone, la triamterène, etc..) les inhibiteurs carboniques d'anhydrase (par exemple l'acétazolamide, etc..) les médicaments de la chlorobenzènesulfonamide (par exemple (la chlorthalidone, la méfruside, l'indapamide, etc..) l'azosémide, l'isosorbide, l'acide étacrynique, la piretanide, la bumétanide et la furosémide.

Les médicaments antithrombotiques incluent l'héparine (par exemple le sodium d'héparine, le calcium d'héparine, le sodium de dalteparine, etc...) la warfarine (par exemple la warfarine de potassium), les agents anti-thrombine (par exemple, l'aragatroban etc..), les agents thrombolytiques (par exemple l'urokinase, la tisokinase, l'alteplase, la nateplase, la monteplase, la pamiteplase, etc..) les inhibiteurs

d'agrégation de plaquettes (par exemple, l'hydrochlorure de la ticlopidine, etc..) le cilostazol, l'icosapentate éthylique, le sodium de béraproste et l'hydrochlorure de sarpogrelate et des substances de même nature.

Le moment de l'administration de la préparation solide de l'invention en question et du médicament concomitant ne sont pas limités et ils peuvent être simultanément administrés ou à des temps décalés. Alternativement, la forme de dosage simple contenant la préparation solide de l'invention en question et un médicament concomitant peut être administré au sujet.

La dose du médicament concomitant peut être convenablement choisi en se basant sur la dose clinique. Le rapport de combinaison entre la préparation solide de l'invention en question et du médicament concomitant peut être choisi convenablement dépendant du sujet à administrer. La voie d'administration, la maladie à traiter, les symptômes et la combinaison des médicaments. Dans le cas où le sujet à administré est un être humain, 0,01 à 100 pièces en poids du médicament concomitant peuvent être utilisés par une seule pièce en poids de la préparation solide. Ainsi, par l'usage du médicament concomitant, les effets supérieurs tels que 1) les actions mises en valeur de la préparation solide de l'invention en question et le médicament concomitant (l'action synergétique des médicaments), 2) les doses réduites de la préparation solide de l'invention en question et le médicament concomitant (la réduction en doses par rapport à celles qui sont individuellement administrées) et 3) les effets négatifs réduits de la préparation solide de l'invention en question et le médicament concomitant peut être obtenus.

Ci-dessous, l'invention en question sera expliquée en détail en tenant compte des exemples et des exemples expérimentaux qui ne visent pas à restreindre l'invention en question.

Dans les exemples suivants, les produits qui satisfont la 14^{ème} édition de la pharmacopée japonaise ou les Excipients pharmaceutiques japonaises 2003 sont utilisés comme des additifs différents tels que le lactose, l'hydroxypropylcellulose, le sodium de croscarmellose, le stéarate de magnésium, la cellulose cristalline et le Polysorbate 80.

Exemple 1

La glimépiride (10 g) a été dispersée et suspendue dans une solution (150 g) de l'hydroxypropylcellulose (7,5 g) dans de l'eau et puis mélangée avec de le

Polysorbate 80 (1,5 g). La solution de mélange obtenue a été grenée en la vaporisant sur un mélange d'hydrochlorure de pioglitazone (82,65) et le lactose (179,35 g) dans un cristallisateur à lit liquide (LAB-1, fabriqué par Powrex Corp.). A une partie (28,1 g) des grains ainsi obtenus, le sodium de croscarmellose (1,8 g) et le stéarate de magnésium (0,1 g) sont ajoutés et mélangés. Le mélange obtenu (120 mg) a été comprimé à une pression de fabrication des comprimés de 1 t/cm^2 (7 mmØ à face plate avec un bord taillé en biseau) en utilisant un autographe (AG-50 kN, fabriqué par le Corps Shimadzu) afin d'obtenir le comprimé.

Exemple 2

La glimépiride (10 g) a été dispersée et suspendue dans une solution (150 g) d'hydroxypropylcellulose (7,5 g) dans de l'eau et puis mélangée avec du Polysorbate 80 (1,5 g). La solution obtenue de mélange obtenue a été grenée en la vaporisant sur le lactose (272 g) dans un cristallisateur à lit liquide (179,35 g) dans un cristallisateur à lit liquide (LAB-1, fabriqué par Powrex Corp.) afin d'obtenir les grains contenant de la glimépiride.

Le mélange du chlorure de pioglitazone (82,65 g) et du lactose (190,85 g) a été grenée en la vaporisant avec une solution (150 g) d'hydroxypropylcellulose (7,5 g) dans de l'eau dans un cristallisateur à lit liquide (LAB-1, fabriqué par Powrex Corp.) afin d'obtenir les grains contenant de l'hydrochlorure de pioglitazone.

Les grains (14,05 g) contenant la glimépiride et les grains (14,05 g) contenant l'hydrochlorure de pioglitazone sont mélangés ensemble avec du sodium de croscarmellose (1,8 g) et du stéarate de magnésium (0,1 g). Le mélange ainsi obtenu (240 mg) ont été comprimé en des couches à une pression de fabrication des comprimés de 1 t/cm^2 (8,5 mmØ à face plate avec un bord taillé en biseau) en utilisant un autographe (AG-50 kN, fabriqué par le Corps Shimadzu) afin d'obtenir un comprimé

Exemple 3

La glimépiride (12 g) a été dispersée et suspendue dans une solution (180 g) d'hydroxypropylcellulose (9 g) dans de l'eau et puis mélangée avec 18 % d'une solution aqueuse du Polysorbate 80 (10 g). La solution du mélange obtenue a été grenée en la vaporisant sur le lactose (206,4 g) dans un cristallisateur à lit liquide (LAB-1, fabriqué par Powrex Corp). A une partie (22,94g) des grains ainsi obtenus, le sodium de

croscarmellose (2,16 g), la cellulose cristalline (10,8 g) et le stéarate de magnésium (0,12 g) sont ajoutés et mélangés afin d'obtenir la poudre mélangée contenant de la glimépiride.

La poudre mélangée contenant de la glimépiride ainsi obtenue (120 mg) et de la poudre mélangée (120 mg) obtenue en mélangeant les grains (28,1 g) contenant l'hydrochlorure de pioglitazone obtenu dans l'exemple 2 avec le sodium de croscarmellose (1,8 g) et du stéarate de magnésium (0,1 g) sont comprimés en des couches à une pression de fabrication des comprimés de 1 t/cm^2 (8,5 mmØ à face plate avec un bord taillé en biseau) en utilisant un autographe (AG-50 kN, fabriqué par le Corps Shimadzu) afin d'obtenir un comprimé disposé en des couches.

Exemple 4

La glimépiride (10 g) a été dispersée et suspendue dans une solution (900 g) d'hydroxypropylcellulose (45 g) dans de l'eau et puis mélangée avec 20 % d'une solution aqueuse du Polysorbate 80 (45 g). La solution de mélange obtenue a été grenée en la vaporisant sur un mélange de lactose (1052 g) et de cellulose cristalline (360 g) dans un cristallisateur à lit liquide (LAB-1, fabriqué par Powrex Corp.). Ce grenage a été effectué en 7 lots et les grains obtenus sont mélangés. A une partie (9370,7g) des grains ainsi obtenus, le sodium de croscarmellose (672 g), la cellulose cristalline (1120 g) et le stéarate de magnésium (37,3 g) sont ajoutés et mélangés afin d'obtenir la poudre mélangée contenant de la glimépiride.

Le mélange du hydrochlorure de pioglitazone (496 g) et du lactose (1072 g) et du sodium de croscarmellose (108 g) a été grené en le vaporisant avec une solution (540 g) de la povidone (54 g) dans de l'eau dans un cristallisateur à lit liquide (MP-10, fabriqué par Powrex Corp.) Ce grenage a été effectué en 7 lots et les grains obtenus sont mélangés. A une partie (11147,6g) des grains ainsi obtenus, le sodium de croscarmellose (406g) et le stéarate de magnésium (46,4 g) sont ajoutés et mélangés afin d'obtenir la poudre mélangée contenant de l'hydrochlorure de pioglitazone.

Les grains mélangés (90 g) contenant de la glimépiride et de la poudre mélangée (120 g) contenant l'hydrochlorure de pioglitazone ainsi obtenus sont comprimés en des couches (240 mg) ont été comprimé en des couches à une pression de fabrication des comprimés de 5,5 kN/ punch (8 mmØ à face convexe avec un bord taillé en biseau) en utilisant une machine de compression rotatoire (ACQUARIUS

0521LD2AX, fabriqué par Kikusui Seisakusho Ltd.) afin d'obtenir un comprimé disposé en des couches contenant 30 mg d'hydrochlorure de pioglitazone et 2 mg de la glimépiride par comprimé.

Exemple 5

La poudre mélangée (180 mg) contenant de la glimépiride et de la poudre mélangée (120 mg) contenant de l'hydrochlorure de pioglitazone obtenu dans l'exemple 4 sont comprimés en des couches à une pression de fabrication des comprimés de 7,8 kN /punch (9 mmØ à face convexe) en utilisant une machine de compression rotatoire (ACQUARIUS 0521LD2AX, fabriqué par Kikusui Seisakusho Ltd.) afin d'obtenir un comprimé disposé en des couches contenant 30 mg d'hydrochlorure de pioglitazone et 4 mg de la glimépiride par comprimé.

Exemple 6

La poudre mélangée (180 mg) contenant de la glimépiride et de la poudre mélangée (180 mg) et contenant de l'hydrochlorure de pioglitazone obtenu dans l'exemple 4 sont comprimés en des couches à une pression de fabrication des comprimés de 7,6 kN /punch (9,5 mmØ à face convexe) en utilisant une machine de compression rotatoire (ACQUARIUS 0521LD2AX, fabriqué par Kikusui Seisakusho Ltd.) afin d'obtenir un comprimé disposé en des couches contenant 30 mg d'hydrochlorure de pioglitazone et 4 mg de la glimépiride par comprimé.

Exemple comparatif

La glimépiride (12 g) a été dispersée et suspendue dans une solution (180 g) d'hydroxypropylcellulose (9 g) dans de l'eau. La solution de mélange obtenue a été grenée en la vaporisant sur un mélange de lactose (208,2 g) dans un cristallisateur à lit liquide (LAB-1, fabriqué par Powrex Corp). A une partie (22,93 g) des grains ainsi obtenus, le sodium de croscarmellose (2,17 g), la cellulose cristalline (10,80 g) et le stéarate de magnésium (0,12 g) sont ajoutés et mélangés afin d'obtenir la poudre mélangée contenant de la glimépiride.

La poudre mélangée contenant de la glimépiride ainsi obtenue (120 mg) et de la poudre mélangée (120 mg) obtenue en mélangeant les grains contenant l'hydrochlorure de pioglitazone obtenu dans l'exemple 2 (28,1 g) avec le sodium de

croscarmellose (1,8 g) et du stéarate de magnésium (0,1 g) sont comprimés en des couches a une pression de fabrication des comprimés de 1 t/cm² (8,5 mmØ à face plate avec un bord taillé en biseau) en utilisant un autographe (AG-50 kN, fabriqué par le Corps Shimadzu) afin d'obtenir un comprimé disposé en des couches

Exemple Expérimental 1

La dissolution de la glimépiride des comprimés de l'exemple 3 et l'exemple comparatif a été analysée par la méthode de barbotage (50 tr/min) en utilisant 900 mL du tampon de phosphate (37 °C, pH 7,8).

Le résultat est montré dans le tableau 1.

[Tableau 1]

Taux de dissolution de la gliméripide (%)

Temps	10 minutes	20 minutes	30 minutes
Exemple 3	91,4	96,2	98,1
Exemple Comparatif	54,1	71,1	78,1

Comme montré au tableau 1, la préparation solide de l'invention a la propriété de dissolution améliorée de la gliméripide.

Exemple Expérimental 2

La dissolution de l'hydrochlorure de pioglitazone du comprimé de l'exemple 3 a été analysée par la méthode de barbotage (50 tr/min) en utilisant 900 mL d'un tampon de 0,3 M d'acide hydrochlorique-chlorure de potassium (37 °C, pH 2).

Le résultat est montré dans le tableau 2.

[Tableau 2]

Taux de dissolution d'hydrochlorure de pioglitazone (%)

Temps	10 minutes	20 minutes	30 minutes
Exemple 3	66,7	93,4	101,3

Comme montré au tableau 2, la préparation solide de l'invention est excellente en ce qui concerne la propriété de la dissolution du dissolution améliorée d'hydrochlorure de pioglitazone.

Validité d'application industrielle

La préparation solide de l'invention en question est utile en tant qu'agent de traitement de diabète ou des agents de la même nature et elle est excellente en ce qui concerne les propriétés de dissolution du sensibilisateur d'insuline et du sécrétagogue d'insuline.

REVENDICATIONS

1. La préparation solide composée de sensibilisateur d'insuline, de sécrétagogue d'insuline et d'ester d'acide gras de sorbitane de polyoxyéthylène.
2. La préparation solide selon la revendication 1, dans laquelle le sensibilisateur d'insuline est l'hydrochlorure de pioglitazone
3. La préparation solide selon la revendication 1, dans laquelle le sécrétagogue est l'agent d'insuline est l'agent d'urée de sulfonyle.
4. La préparation solide selon la revendication 3, dans laquelle l'agent d'urée de sulfonyle est la glimpéride.
5. La préparation solide selon la revendication 1, dans laquelle l'ester d'acide gras de sorbitane de polyoxyéthylène est la polysorbate 80.
6. La préparation solide composée d'hydrochlorure de pioglitazone, de glimpéride et de polysorbate 80.

4