



(12) **Oversettelse av
europeisk patentskrift**

(11) **NO/EP 2107905 B1**

NORGE

(19) NO
(51) Int Cl.
A61K 9/24 (2006.01)

Patentstyret

(21)	Oversettelse publisert	2011.04.04
(80)	Dato for Den Europeiske Patentmyndighets publisering av det meddelte patentet:	2010.11.17
(86)	Europeisk søknadsnr:	08704473.1
(86)	Europeisk innleveringsdag	2008.01.30
(87)	Den europeiske søknadens Publiseringsdato	2009.10.14
(30)	Prioritet	2007.02.01 JP 2007023594
(84)	Utpekte stater	AT BE BG CH CY CZ DE DK EE ES FI FR GB GR HR HU IE IS IT LI LT LU LV MC MT NL NO PL PT RO SE SI SK TR
	Utpekte samarbeidende stater	AL BA MK RS
(73)	Innehaver	Takeda Pharmaceutical Company Limited, 1-1, Doshomachi 4-chome Chuo-ku Osaka-shiOsaka 541-0045, Japan
(72)	Oppfinner	NAKAMURA, Kenji, c/o TAKEDA PHARMACEUTICAL COMPANY LIMITED17-85, Jusohonmachi 2-chomeYodogawa-kuOsaka-shiOsaka 532-8686, Japan KIYOSHIMA, Kenichiro, c/o TAKEDA PHARMACEUTICAL COMPANY LIMITED17-85, Jusohonmachi 2-chomeYodogawa-kuOsaka-shiOsaka 532-8686, Japan NOMURA, Junya, c/o TAKEDA PHARMACEUTICAL COMPANY LIMITED17-85, Jusohonmachi 2-chomeYodogawa-kuOsaka-shiOsaka 532-8686, Japan
(74)	Fullmektig	Zacco Norway AS, Postboks 2003 Vika, 0125 OSLO, Norge

(54)	Benevnelse	Fast preparat
(56)	Anførte publikasjoner	WO-A-2005/095381 B1, US-A1- 2006 204 578 B1

Foreliggende oppfinnelse omhandler et fast preparat omfattende 2-[[6-[(3R)-3-amino-1-piperidinyl]-3,4-dihydro-3-metyl-2,4-diokso-1(2H)-pyrimidinyl]metyl]-benzonitril (generelt navn: Alogliptin; senere her skal det noen ganger refereres til som forbindelse (I)) eller et salt derav, og pioglitazon eller et salt derav, som er nyttig som et terapeutisk legemiddel for diabetes og lignende.

Forbindelse (I) som skal brukes i foreliggende oppfinnelse er rapportert som en inhibitor av dipeptidyl peptidase (DPP-IV), som er et enzym som dekomponerer glukagon-aktig peptid-1 (GLP-1), som er et hormon som forbedrer insulinsekresjon (patentreferanse 1). Patentsøknad WO 2005/095381 A foreslår alogliptintabletter.

Et preparat omfattende forbindelse (I) eller et salt derav og pioglitazon eller et salt derav har imidlertid ikke blitt rapportert.

[patentreferanse 1] US-B-2005/0261271

Forbindelse (I), som er en DPP-IV inhibitor, og pioglitazon er begge effektive for behandlingen av diabetes og lignende, og fremskaffelse av et preparat (kombinasjonsmiddel) inneholdende dem som aktive ingredienser tilveiebringer ekstremt høy nytte fra det kliniske aspektet. Praktisk utførelse av et preparat inneholdende flere aktive ingredienser er imidlertid ikke enkelt sammenlignet med et preparat inneholdende en enkelt aktiv ingrediens. For eksempel, siden oppløsningshastigheten av en aktiv ingrediens fra et preparat kan påvirke legemiddelvirksomhetsprofilen ettersom tiden forløper etter administrasjon, krever praktisk utførelse av et preparat kontroll av preparatformuleringen for å optimalisere oppløsningshastigheten for den aktive ingrediensen. I tilfellet med et kombinasjonsmiddel, er det imidlertid, assosiert med høy vanskelighet fra aspektet farmasøytisk teknologi siden oppløsningshastigheten for hver aktive ingrediens må bli optimalisert. Det er dessuten også nødvendig å undertrykke en ugunstig påvirkning (reduert lagring eller kjemisk stabilitet så som dekomponering av aktive ingredienser ettersom tiden forløper, redusert aktivitet og lignende, redusert oppløsningsstabilitet så som tid-forløp forandringer i den aktive ingrediensens oppløsningsmønster ettersom tiden forløper og lignende, og lignende) forårsaket av vekselvirkningen av flere aktive ingredienser inneholdt i et kombinasjonsmiddel.

Foreliggende oppfinnere har gjennomført intensive studier i et forsøk på å løse problemene nevnt over og funnet at, ved individuell fremstilling av den første delen

som inneholder forbindelse (I) eller et salt derav og, som den første eksipiensen, sukker eller sukkeralkohol, og den andre delen inneholdende pioglitazon eller et salt derav og, som den andre eksipiensen, sukker eller sukkeralkohol, og dannelsen av et fast preparat som inneholder disse to delene, kan oppløsningshastigheten for hver aktive ingrediens bli kontrollert, og en ugunstig påvirkning forårsaket av vekselvirkningen av de respektive aktive ingredienser kan bli undertrykket, og ytterligere studie har resultert i fullførelsen av foreliggende oppfinnelse.

Følgelig omhandler foreliggende oppfinnelse

- 10 [1] et fast preparat omfattende de følgende første og andre deler:
 - (1) den første delen omfattende forbindelse (I) eller et salt derav og, som den første eksipiensen, sukker eller sukkeralkohol; og
 - (2) den andre delen omfattende pioglitazon eller et salt derav og, som den andre eksipiensen, sukker eller sukkeralkohol,
- 15 [2] det faste preparatet ifølge det ovennevnte [1], hvori sukkeret eller sukkeralkoholen er laktose, sukrose, erytritol eller mannitol,
- [3] det faste preparatet ifølge det ovennevnte [2], hvori den første og den andre eksipiensen er mannitol,
- [4] det faste preparatet ifølge det ovennevnte [3], som er en belagt tablett
- 20 omfattende en indre kjerne laget av den første delen og et ytre lag laget av den andre delen,
- [5] det faste preparatet ifølge det ovennevnte [2], hvori den første eksipiensen er mannitol og den andre eksipiensen er laktose,
- [6] det faste preparatet ifølge det ovennevnte [5], som er en belagt tablett
- 25 omfattende en indre kjerne laget av den andre delen og et ytre lag laget av den første delen,
- [7] det faste preparatet ifølge det ovennevnte [5], som er en flerlagstablett omfattende det første laget fremstilt fra den første delen og det andre laget fremstilt fra den andre delen, og lignende.

30

Det faste preparatet ifølge foreliggende oppfinnelse er nyttig som et terapeutisk legemiddel for diabetes og lignende, kan optimalisere oppløsningshastigheten av den aktive ingrediensen inneholdt i preparatet og kan undertrykke en ugunstig påvirkning (reduert lagring eller kjemisk stabilitet så som dekomponering av aktive ingredienser, redusert aktivitet og lignende ettersom tiden forløper, redusert oppløsningsstabilitet så

35 som tids-forløp forandringer i den aktive ingrediensens oppløsningsmønster ettersom

tiden forløper og lignende, og lignende) forårsaket av vekselvirkningen av aktive ingredienser inneholdt i preparatet.

Det faste preparatet ifølge foreliggende oppfinnelse blir forklart detaljert i det følgende.

5

De første og de andre delene i det faste preparatet ifølge foreliggende oppfinnelse betyr sammensetninger eller bestanddelkomponenter som hver er i stand til å eksistere som en uavhengig sammensetning.

(1) Første del

10 Den første delen i foreliggende oppfinnelse er en del (sammensetning) inneholdende forbindelse (I) eller et salt derav og, som den første eksipiensen, sukker eller sukkeralkohol.

I foreliggende spesifikasjon, skal "sukker eller sukkeralkohol" som skal brukes som den
15 første eksipiensen noen ganger bli forkortet ganske enkelt som "den første eksipiensen".

Eksempler på saltet av forbindelse (I) inkluderer et farmakologisk akseptabelt salt, så som et salt med uorganisk syre, et salt med organisk syre, et salt med basisk eller sur aminosyre og lignende.

20

Foretrukne eksempler på saltet med uorganisk syre inkluderer salter med saltsyre, hydrogenbromidsyre, salpetersyre, svovelsyre, fosforsyre og lignende.

Foretrukne eksempler på saltet med organisk syre inkluderer salter med benzosyre, maursyre, eddiksyre, trifluoreddiksyre, fumarsyre, oksalsyre, vinsyre, maleinsyre, sitronsyre, ravsyre, eplesyre, metansulfonsyre, benzensulfonsyre, p-toluensulfonsyre og
25 lignende.

Foretrukne eksempler på saltet med basisk aminosyre inkluderer salter med arginin, lysin, ornitin og lignende, og foretrukne eksempler på saltet med sur aminosyre
30 inkluderer salter med asparginsyre, glutaminsyre og lignende.

Foretrukne eksempler på saltet av forbindelse (I) inkluderer salter med benzosyre, trifluoreddiksyre, p-toluensulfonsyre og lignende, mer foretrukket et salt med
35 benzosyre.

Forbindelse (I) eller et salt derav er foretrukket benzoat av forbindelse (I), trifluoracetat av forbindelse (I), eller p-toluensulfonat av forbindelse (I), mer foretrukket benzoat av forbindelse (I) (som noen ganger skal forkortes som forbindelse (IA) i foreliggende spesifikasjon).

5

Innholdet av forbindelse (I) eller et salt derav er foretrukket 0,1 - 90 vektdeeler, mer foretrukket 0,5 - 80 vektdeeler, enda mer foretrukket 1 - 70 vektdeeler, i forhold til 100 vektdeeler av den første delen i foreliggende oppfinnelse.

10 Eksempler på sukkeret i den første eksipiensen inkluderer laktose, sukrose, fruktose, glukose og lignende, foretrukket laktose eller sukrose.

Eksempler på sukkeralkoholen i den første eksipiensen inkluderer erytritol, mannitol, sorbitol, xylitol, maltitol og lignende, foretrukket erytritol eller mannitol, mer

15 foretrukket mannitol.

Disse sukker og sukkeralkohol kan brukes alene, eller to eller flere typer derav kan brukes i kombinasjon.

20 Den første eksipiensen er foretrukket laktose, sukrose, erytritol eller mannitol, mer foretrukket mannitol.

Mengden av den første eksipiensen som skal brukes i foreliggende oppfinnelse er foretrukket 5 - 99 vektdeeler, mer foretrukket 10 - 95 vektdeeler, enda mer foretrukket 20

25 - 90 vektdeeler, i forhold til 100 vektdeeler av den ovennevnte første delen.

Vektforholdet av forbindelse (I) eller et salt derav i forhold til den første eksipiensen (forbindelse (I) eller et salt derav : første eksipiens) er foretrukket 0,001 - 15 : 1, mer foretrukket 0,005 - 10 : 1, enda mer foretrukket 0,01 - 5 : 1.

30

Den ovennevnte første delen kan ha enhver fasong eller størrelse så lenge den kan danne et fast preparat sammen med den andre delen nevnt under, og kan bli administrert (foretrukket oralt administrert) til levende organismer. Den første delen kan i tillegg ha enhver indre struktur, og innsiden kan være enhetlig eller ikke-enhetlig.

35

Den ovennevnte første delen kan videre inneholde et additiv konvensjonelt brukt innen feltet farmasøytisk fremstilling. Eksempler på additivet inkluderer eksipienser andre enn

sukker eller sukkeralkohol, desintegreringsmiddel, bindemiddel, smøremiddel, fargestoff, pH regulerende middel, surfaktant, stabiliseringsmiddel, surhetsregulerende middel, aroma, glattemiddel, beleggingsbasis, beleggingsadditiv og lignende. Med mindre det er spesielt angitt, blir disse additivene brukt i en mengde som konvensjonelt
5 anvendes innen feltet farmasøytisk fremstilling.

Den ovennevnte første delen kan bli fremstilt ved blanding av forbindelse (I) eller et salt derav og den første eksipiensen og, hvor nødvendig, ovennevnte additiv ifølge en fremgangsmåte kjent i seg selv og deretter, ifølge en doseringsform, presstøping eller
10 dekning av den andre delen.

Foretrukne eksempler på eksipiensen annen enn sukker eller sukkeralkohol inkluderer stivelser så som maisstivelse, potetstivelse, hvetestivelse, risstivelse, delvis pregelatinert stivelse, pregelatinert stivelse, porøs stivelse og lignende; vannfri kalsiumfosfat,
15 krystallinsk cellulose (f.eks. mikrokrySTALLinsk cellulose), utfelt kalsiumkarbonat, kalsiumsilikat og lignende. Av disse er krystallinsk cellulose foretrukket.

Mengden av eksipiensen annen enn sukker eller sukkeralkohol er foretrukket 1 - 40 vektdeler, mer foretrukket 5 - 30 vektdeler, enda mer foretrukket 10 - 20 vektdeler, i
20 forhold til 100 vektdeler av den ovennevnte første delen.

Foretrukne eksempler på desintegreringsmidlet inkluderer karboksymetylcellulose, kalsium karboksymetylcellulose, natrium karboksymetylstivelse, krysskarmellose natrium, krysskarmellose kalsium, krysspovidon, lavsubstitutert
25 hydroksypropylcellulose, hydroksypropylstivelse og lignende. Av disse er krysskarmellose natrium foretrukket.

Mengden av desintegreringsmidlet som skal brukes er foretrukket 0,1 - 30 vektdeler, mer foretrukket 1 - 20 vektdeler, enda mer foretrukket 2 - 10 vektdeler, i forhold til 100
30 vektdeler av den ovennevnte første delen.

Foretrukne eksempler på bindemidlet inkluderer krystallinsk cellulose (f.eks. mikrokrySTALLinsk cellulose), hydroksypropylcellulose [f.eks. grader: L, SL, SL-T, SSL (handelsnavn); Nippon Soda Co. Ltd.], hydroksypropylmetylcellulose [f.eks. TC-5
35 (grader: MW, E, EW, R, RW) (handelsnavn); Shin-Etsu Chemical Co. Ltd.], polyvinylpyrrolidon, gummi arabicum og lignende. Av disse er hydroksypropylcellulose foretrukket.

Mengden av bindemidlet som skal brukes er foretrukket 0,1 - 40 vektdeler, mer foretrukket 0,5 - 30 vektdeler, enda mer foretrukket 1 - 20 vektdeler, i forhold til 100 vektdeler av den ovennevnte første delen.

5

Foretrukne eksempler på smøremidlet inkluderer magnesiumstearat, kalsiumstearat, talkum, sukroseestere av fettsyrer, natriumstearyl fumarat og lignende. Av disse, er magnesiumstearat foretrukket.

10

Mengden av smøremidlet som skal brukes er foretrukket 0,01 - 5 vektdeler, mer foretrukket 0,05 - 3 vektdeler, enda mer foretrukket 0,1 - 2 vektdeler, i forhold til 100 vektdeler av den ovennevnte første delen.

15

Foretrukne eksempler på fargestoffet inkluderer matfarger så som gul matfarge nr. 5, rød matfarge nr. 2, blå matfarge nr. 2 og lignende, matlakkfarger, rødt jern(III)oksid (dijern trioksid), gult jern(III)oksid og lignende.

20

Foretrukne eksempler på det pH-regulerende midlet inkluderer sitronsyre eller et salt derav, fosforsyre eller et salt derav, karbonsyre eller et salt derav, vinsyre eller et salt derav, fumarsyre eller et salt derav, eddiksyre eller salt derav, aminosyre eller et salt derav og lignende.

25

Foretrukne eksempler på surfaktanten inkluderer natriumlaurylsulfat, polysorbat 80, polyoksyetylen (160) polyoksypropylen (30) glykol og lignende.

30

Foretrukne eksempler på stabiliseringsmidlet inkluderer tokoferol, tetranatriumedetat, nikotinsyreamid, cyklodekstriner og lignende.

35

Foretrukne eksempler på det surhetsregulerende midlet inkluderer askorbinsyre, sitronsyre, vinsyre, eplesyre og lignende.

Foretrukne eksempler på aromaen inkluderer mentol, peppermynteolje, sitronolje, vanillin og lignende.

35

Foretrukne eksempler på glattemidlet inkluderer lett vannfri kiselsyre, hydratisert silisiumdioksid, talkum og lignende.

Foretrukne eksempler på beleggingsbasisen inkluderer sukker beleggingsbasis, vandig filmbeleggingsbasis, enterisk filmbeleggingsbasis, forlenget-frigivelse filmbeleggingsbasis og lignende.

- 5 Som sukkerbeleggingsbasisen, blir sukrose brukt. Dessuten kan én eller flere typer valgt fra talkum, utfelt kalsiumkarbonat, gelatin, gummi arabicum, pullulan, karnaubavoks og lignende bli brukt i kombinasjon.

Eksempler på vandig filmbeleggingsbasisen inkluderer cellulosepolymerer så som
 10 hydroksypropylcellulose [f.eks. grader: L, SL, SL-T, SSL (handelsnavn); Nippon Soda Co. Ltd.], hydroksypropylmetylcellulose [f.eks. TC-5 (grader: MW, E, EW, R, RW) (handelsnavn); Shin-Etsu Chemical Co. Ltd.]], hydroksyetylcellulose, metylhydroksyetylcellulose og lignende; syntetiske polymerer så som polyvinylacetal dietyl aminoacetat, aminoalkylmetakrylat kopolymer E [Eudragit E (handelsnavn)],
 15 polyvinylpyrrolidon og lignende; polysakkarider så som pullulan og lignende, og lignende.

Eksempler på enterisk filmbeleggingsbasisen inkluderer cellulosepolymerer så som hydroksypropylmetylcellulose ftalat, hydroksypropylmetylcellulose acetatsuccinat,
 20 karboksymetyletylcellulose, celluloseacetat ftalat og lignende; akrylsyrepolymerer så som metakrylsyre kopolymer L [Eudragit L (handelsnavn)], metakrylsyre kopolymer LD [Eudragit L-30D55 (handelsnavn)], metakrylsyre kopolymer S [Eudragit S (handelsnavn)] og lignende; naturlig forekommende substanser så som skjellakk og lignende; og lignende.

25 Eksempler på forlenget-frigivelse filmbeleggingsbasisen inkluderer cellulosepolymerer så som etylcellulose og lignende; akrylsyrepolymerer så som aminoalkyl metakrylat kopolymer RS [Eudragit RS (handelsnavn)], etylakrylat-metakrylsyre metylkopolymer suspensjon [Eudragit NE (handelsnavn)] og lignende; og lignende.

30 Foretrukne eksempler på beleggingsadditivet inkluderer lysbeskyttende midler så som titandioksid og lignende, fluidiseringsmidler så som talkum og lignende, og/eller fargestoffer så som rødt jern(III)oksid (dijern trioksid), gult jern(III)oksid og lignende; mykgjørere så som polyetylenglykol [f.eks. makrogol 6000 (handelsnavn)], trietylcitrat,
 35 ricinusolje, polysorbater og lignende; organiske syrer så som sitronsyre, vinsyre, epletsyre, askorbinsyre og lignende; og lignende.

Ovennevnte additiv kan være en blanding av to eller flere typer ved et passende forhold.

Den ovennevnte første delen inneholder foretrukket forbindelse (I) eller et salt derav (foretrukket benzoat av forbindelse (I)); den første eksipiensen (foretrukket mannitol);
5 en eksipiens annen enn sukker og sukkeralkohol (foretrukket krystallinsk cellulose); et desintegreringsmiddel (foretrukket krysskarmellose natrium); et bindemiddel (foretrukket hydroksypropylcellulose); og et smøremiddel (foretrukket magnesiumstearat).

10 (2) Andre del

Den andre delen i foreliggende oppfinnelse er en del (sammensetning) inneholdende pioglitazon eller et salt derav og, som den andre eksipiensen, sukker eller sukkeralkohol.

15 I foreliggende spesifikasjon, blir "sukkeret eller sukkeralkoholen" som skal brukes som den andre eksipiensen noen ganger ganske enkelt forkortet som "den andre eksipiensen".

Eksempler på saltet av pioglitazon inkluderer farmakologisk akseptable salter så som
20 salter med uorganiske syrer, salter med organiske syrer, salter med basiske eller sure aminosyrer og lignende. Som slik salt kan de anført som eksemplene på saltet av den ovennevnte forbindelse (I) bli brukt.

Foretrukne eksempler på saltet av pioglitazon inkluderer salter med saltsyre.

25

Som pioglitazon eller et salt derav, er pioglitazon hydroklorid foretrukket.

Innholdet av pioglitazon eller et salt derav er foretrukket 0,1 - 60 vektdeler, mer foretrukket 1 - 50 vektdeler, mer foretrukket 2 - 40 vektdeler, i forhold til 100 vektdeler
30 av den ovennevnte andre delen.

Som sukkeret og sukkeralkoholen i den andre eksipiensen, kan de anført som eksemplene på henholdsvis sukkeret og sukkeralkoholen i den ovennevnte første eksipiensen bli brukt.

35

Den andre eksipiensen er foretrukket laktose, sukrose, erytritol eller mannitol, mer foretrukket laktose eller mannitol.

Mengden av den andre eksipiensen som skal brukes i foreliggende oppfinnelse er foretrukket 5 - 99 vektdeler, mer foretrukket 10 - 95 vektdeler, enda mer foretrukket 20 - 90 vektdeler, i forhold til 100 vektdeler av den ovennevnte andre delen.

5

Vektforholdet av pioglitazon eller et salt derav i forhold til den andre eksipiensen (pioglitazon eller et salt derav: andre eksipiens) er foretrukket 0,001 - 30 : 1, mer foretrukket 0,005 - 10 : 1, enda mer foretrukket 0,01 - 1 : 1.

10 Den ovennevnte andre delen kan ha enhver fasong eller størrelse så lenge den kan danne et fast preparat sammen med den tidligere nevnte første delen, og kan bli administrert (foretrukket oralt administrert) til levende organismer. I tillegg kan den andre delen ha enhver indre struktur og innsiden kan være enhetlig eller ikke-enhetlig.

15 Den ovennevnte andre delen kan videre inneholde et additiv konvensjonelt brukt innen feltet farmasøytisk fremstilling, og kan bli fremstilt ifølge en kjent fremgangsmåte. Eksempler på additivet inkluderer de anført i den ovennevnte første delen (f.eks. eksipienser andre enn sukker og sukkeralkohol, desintegreringsmiddel, bindemiddel, smøremiddel, fargestoff, pH-regulerende middel, surfaktant, stabiliseringsmiddel, 20 surhetsregulerende middel, aroma, fluidiseringsmiddel, beleggingsbasis, beleggingsadditiv og lignende). Med mindre det er spesielt angitt, blir disse additivene brukt i en mengde konvensjonelt anvendt innen feltet farmasøytisk fremstilling.

Ovennevnte andre del kan bli fremstilt ved blanding av pioglitazon eller et salt derav og 25 den andre eksipiensen og, hvor nødvendig, ovennevnte additiv ifølge en fremgangsmåte kjent i seg selv og deretter, ifølge en doseringsform, presstøping eller dekning av den første delen.

Mengden av eksipiensen annen enn sukker og sukkeralkohol som skal brukes i den 30 andre delen er foretrukket 0,1 - 40 vektdeler, mer foretrukket 0,1 - 30 vektdeler, enda mer foretrukket 0,1 - 20 vektdeler, i forhold til 100 vektdeler av den ovennevnte andre delen.

Mengden av desintegreringsmidlet som skal brukes i den andre delen er foretrukket 0,1 35 - 30 vektdeler, mer foretrukket 1 - 20 vektdeler, enda mer foretrukket 2 - 10 vektdeler, i forhold til 100 vektdeler av den ovennevnte andre delen.

Mengden av bindemidlet som skal brukes i den andre delen er foretrukket 0,1 - 30 vektdeler, mer foretrukket 0,5 - 20 vektdeler, enda mer foretrukket 1 - 10 vektdeler, i forhold til 100 vektdeler av den ovennevnte andre delen.

- 5 Mengden av smøremidlet som skal brukes i den andre delen er foretrukket 0,01 - 5 vektdeler, mer foretrukket 0,05 - 1 vektdeler, enda mer foretrukket 0,1 - 0,5 vektdeler, i forhold til 100 vektdeler av den ovennevnte andre delen.

- 10 Mengden av andre additiver som skal brukes i den andre delen er den mengden konvensjonelt brukt innen feltet farmasøytisk fremstilling.

Ovennevnte andre del inneholder foretrukket pioglitazon eller et salt derav (foretrukket pioglitazon hydroklorid); den andre eksipiensen (foretrukket laktose eller mannitol); og et bindemiddel (foretrukket hydroksypropylcellulose).

- 15 Vektforholdet av den andre delen i forhold til den første delen av det faste preparatet ifølge foreliggende oppfinnelse (andre del : første del) er foretrukket 0,01 - 100 : 1, mer foretrukket 0,05 - 10 : 1, enda mer foretrukket 0,1 - 5 : 1.

- 20 Forbindelsen (I) og pioglitazon kan være solvater (f.eks. hydrater) eller ikke-solvater.

I tillegg, kan forbindelse (I) være merket med en isotop f.eks. ^3H , ^{14}C , ^{35}S , ^{125}I).

- 25 Den kan dessuten være en deuteriumomdanner hvor ^1H blir omdannet til $^2\text{H(D)}$.

- 30 Det faste preparatet ifølge foreliggende oppfinnelse er ikke spesielt begrenset så lenge det er et preparat hvor den første delen og den andre delen blir integrert dannet, og kan bli fremstilt ved blanding av disse delene sammen med, hvor nødvendig, ovennevnte additiver ifølge en fremgangsmåte kjent per se, fulgt av presstøping, eller dekning av én del med den andre delen.

I tillegg, kan det faste preparatet ifølge foreliggende oppfinnelse ha et inaktivt mellomliggende lag mellom den første delen og den andre delen.

- 35 Når det faste preparatet ifølge foreliggende oppfinnelse har et mellomliggende lag, blir det mellomliggende laget dannet ved forholdet på foretrukket 0,1 - 1000 vektdeler, mer

foretrukket 0,5 - 500 vektdeler, enda mer foretrukket 1 - 200 vektdeler, i forhold til 100 vektdeler av den første delen.

Når det faste preparatet ifølge foreliggende oppfinnelse har et slik mellomliggende lag, kan en ugunstig påvirkning (reduisert lagring eller kjemisk stabilitet så som dekomponering av aktive ingredienser ettersom tiden forløper, redusert aktivitet og lignende, redusert oppløsningsstabilitet så som forandringer i den aktive ingrediensens oppløsningsmønster ettersom tiden forløper og lignende, og lignende) forårsaket av vekselvirkningen av aktive ingredienser, bli undertrykket mer effektivt.

Spesifikke eksempler på det faste preparatet ifølge foreliggende oppfinnelse inkluderer [1] en belagt tablett inneholdende den indre kjernen laget av den første delen og det ytre laget fremstilt av den andre delen (skal noen ganger forkortes som "belagt tablett (A)" i foreliggende spesifikasjon); [2] en belagt tablett inneholdende den indre kjernen laget av den andre delen og det ytre laget fremstilt av den første delen (skal noen ganger bli forkortet som "belagt tablett (B)" i foreliggende spesifikasjon"; og [3] en flerlagstablett inneholdende det første laget fremstilt av den første delen og det andre laget fremstilt av den andre delen (skal noen ganger bli forkortet som "flerlagstablett (A)" i foreliggende spesifikasjon).

I ovennevnte belagte tablett (A), er den første og den andre eksipiensen begge foretrukket mannitol.

Den belagte tabletten (A) ifølge foreliggende oppfinnelse kan bli fremstilt, for eksempel, ved de følgende produksjonstrinn.

Den indre kjernen laget av den første delen kan bli fremstilt, for eksempel, ved granulering av forbindelse (I) eller et salt derav og den første eksipiensen sammen med, hvor nødvendig, et additiv. Etter granulering, kan en operasjon så som tørking, sortering etter størrelse, og lignende utføres ettersom det er nødvendig.

Additivet inkluderer foretrukket eksipienser andre enn sukker og sukkeralkohol (foretrukket krystallinsk cellulose); desintegreringsmidler (foretrukket krysskarmellose natrium); bindemidler (foretrukket hydroksypropylcellulose); og smøremidler (foretrukket magnesiumstearat) og lignende.

Den indre kjernen laget av den ovennevnte første delen kan foretrukket fremstilles ved de følgende produksjonstrinnene. 1) forbindelse (I) eller et salt derav (foretrukket benzoat av forbindelse (I)); den første eksipiensen (foretrukket mannitol); og eksipienser andre enn sukker og sukkeralkohol (foretrukket krystallinsk cellulose) blir
 5 granulert ved anvendelse av en dispergeringsvæske av et bindemiddel (foretrukket hydroksypropylcellulose) i et løsemiddel (f.eks. vann, aceton, etylalkohol, propylalkohol og en blanding av disse ved et passende forhold; foretrukket vann).

Her kan dispergeringsvæsken være enhver av løsning og suspensjon, og
 10 "dispergeringsvæsken" i foreliggende spesifikasjon inkluderer både løsning og suspensjon.

2) De oppnådde granulater blir tørket, sortert etter størrelse og det oppnådde oppmalte granulatet, et desintegreringsmiddel (foretrukket krysskarmellose natrium), et
 15 smøremiddel (foretrukket magnesiumstearat) og, hvor nødvendig, en eksipiens annen enn sukker og sukkeralkohol (foretrukket krystallinsk cellulose) blir blandet.

3) Den oppnådde blandingen blir presstøpt (foretrukket tablettet).

20 På den andre siden, kan det ytre laget fremstilt av den andre delen bli fremstilt, for eksempel, ved påføring av pioglitazon eller et salt derav og den andre eksipiensen sammen med, hvor nødvendig, et additiv til den ovennevnte første delen.

Påføringen kan bli utført, for eksempel, ved presstøping, belegging og lignende.
 25 Additivet er foretrukket et bindemiddel (foretrukket hydroksypropylcellulose) og lignende.

Det ovennevnte ytre laget fremstilt av den andre delen kan foretrukket bli fremstilt ifølge de følgende produksjonstrinn.

30

1) Den indre kjernen laget av den første delen blir belagt med en dispergeringsvæske av pioglitazon eller et salt derav (foretrukket pioglitazon hydroklorid), den andre eksipiensen (foretrukket mannitol) og et bindemiddel (foretrukket hydroksypropylcellulose) i et løsemiddel (f.eks. vann, aceton, etylalkohol,
 35 propylalkohol og en blanding av disse ved et passende forhold; foretrukket vann).

I løpet av produksjon av belagt tablett (A), er det foretrukket å danne et inaktivt mellomliggende lag mellom en indre kjerne og et ytre lag for å unngå en direkte kontakt mellom dem. Det mellomliggende laget inneholder, for eksempel, ovennevnte beleggingsbasis og et beleggingsadditiv. Det mellomliggende laget inneholder
5 foretrukket en vandig filmbeleggingsbasis (foretrukket hydroksypropylmetylcellulose) og et glattemiddel (foretrukket talkum).

I den ovennevnte belagte tabletten (A), blir det ytre laget dannet i et forhold på foretrukket 0,1 - 1000 vektdeler, mer foretrukket 1 - 300 vektdeler, enda mer foretrukket
10 10 - 100 vektdeler, i forhold til 100 vektdeler av den indre kjernen.

I den ovennevnte belagte tabletten (A), er dessuten, det mellomliggende laget dannet i et forhold på foretrukket 0,1 - 30 vektdeler, mer foretrukket 0,5 - 20 vektdeler, enda mer foretrukket 1 - 10 vektdeler, i forhold til 100 vektdeler av den indre kjernen.

15

I den ovennevnte belagte tabletten (B), er den første eksipiensen foretrukket mannitol og den andre eksipiensen er foretrukket laktose.

Den ovennevnte belagte tabletten (B) kan bli fremstilt på samme måte som belagt tablett
20 (A) unntatt at den andre delen blir brukt som den indre kjernen og den første delen blir brukt som det ytre laget.

I den ovennevnte belagte tabletten (B), blir det ytre laget dannet i et forhold på foretrukket 1 - 300 vektdeler, mer foretrukket 5 - 200 vektdeler, enda mer foretrukket 10
25 - 80 vektdeler, i forhold til 100 vektdeler av den indre kjernen.

I den ovennevnte flerlagstabletten (A), er den første eksipiensen foretrukket mannitol og den andre eksipiensen er foretrukket laktose.

30 Flerlagstablett (A) kan bli fremstilt, for eksempel, ifølge de følgende produksjonstrinnene.

Det første laget blir fremstilt ved blanding av forbindelse (I) eller et salt derav og den første eksipiensen og, hvor nødvendig, et additiv, og granulering av den oppnådde
35 blandingen. Etter granulering, kan en operasjon så som tørking, sortering etter størrelse, og lignende bli utført ettersom nødvendig.

Deretter blir pioglitazon eller et salt derav og den andre eksipiensen blandet med et additiv ettersom nødvendig, og den oppnådde blandingen blir lagt oppå for å danne et lag på det ovennevnte first laget, som blir fulgt av presstøping (foretrukket tabletering).

- 5 I dette tilfellet, kan et inaktivt mellomliggende lag bli dannet mellom respektive lag for å unngå en direkte kontakt mellom dem. Det mellomliggende laget inneholder, for eksempel, det ovennevnte bindemidlet.

Flerlagstablett (A) kan bli fremstilt, for eksempel, ifølge de følgende produksjonstrinn.

10

- 1) Forbindelse (I) eller et salt derav (foretrukket benzoat av forbindelse (I)); den første eksipiensen (foretrukket mannitol); og en eksipiens annen enn sukker og sukkeralkohol (foretrukket krystallinsk cellulose) blir granulert med en dispergeringsvæske av et bindemiddel (foretrukket hydroksypropylcellulose) i et løsemiddel (f.eks. vann, aceton, 15 etylalkohol, propylalkohol, og en blanding av disse ved et passende forhold; foretrukket vann).

- 2) De oppnådde granulater blir tørket, sortert etter størrelse og det oppnådde oppmalte granulatet og et desintegreringsmiddel (foretrukket krysskarmellose natrium), et 20 smøremiddel (foretrukket magnesiumstearat) og, ettersom nødvendig, en eksipiens annen enn sukker og sukkeralkohol (foretrukket krystallinsk cellulose) blir blandet for å gi granulater.

- 3-1) Pioglitazon eller et salt derav (foretrukket pioglitazon hydroklorid); den andre 25 eksipiensen (foretrukket laktose); og et desintegreringsmiddel (foretrukket krysskarmellose natrium) blir granulert med en dispergeringsvæske av et bindemiddel (foretrukket hydroksypropylcellulose) i et løsemiddel (f.eks. vann, aceton, etylalkohol, propylalkohol og en blanding av disse ved et passende forhold; foretrukket vann).

- 30 3-2) De oppnådde granuler blir videre granulert med en dispergeringsvæske av et bindemiddel (foretrukket hydroksypropylcellulose) og den andre eksipiensen (foretrukket laktose) i et løsemiddel (f.eks. vann, aceton, etylalkohol, propylalkohol og en blanding av disse ved et passende forhold; foretrukket vann).

- 35 4) De oppnådde granulater blir tørket, sortert etter størrelse og det oppnådde oppmalte granulatet og et desintegreringsmiddel (foretrukket krysskarmellose natrium) og et smøremiddel (foretrukket magnesiumstearat) blir blandet for å gi granulater.

5) Granulene oppnådd i ovennevnte 4) og granulene i ovennevnte 2) blir lagt over hverandre i lag, fulgt av presstøping (foretrukket tableting).

- 5 Dispersjonen i de ovennevnte trinnene kan være enhver av løsning og suspensjon.

Trinnet ifølge det ovennevnte 3-2) er spesielt viktig for å kontrollere oppløsningshastigheten for hver aktive ingrediens og undertrykke en ugunstig påvirkning forårsaket av en vekselvirkning av de aktive ingrediensene.

10

I den ovennevnte flerlagstabletten (A), blir det andre laget dannet i et forhold på foretrukket 1 - 1000 vektdeler, mer foretrukket 5 - 500 vektdeler, enda mer foretrukket 10 - 300 vektdeler, i forhold til 100 vektdeler av det første laget.

- 15 I den ovennevnte flerlagstabletten (A), blir dessuten det mellomliggende laget dannet i et forhold på foretrukket 0,1 - 1000 vektdeler, mer foretrukket 0,5 - 500 vektdeler, enda mer foretrukket 1 - 200 vektdeler, i forhold til 100 vektdeler av det første laget.

- 20 En kapsel fremstilt ved fylling av den ovennevnte belagte tabletten (A) eller (B) eller flerlagstablett (A) i en kapsel (f.eks. gelatinkapsel) er også omfattet i det faste preparatet ifølge foreliggende oppfinnelse.

- Det faste preparatet ifølge foreliggende oppfinnelse er foretrukket belagt tablett (A) eller flerlagstablett (A), mer foretrukket flerlagstablett (A).

25

I tillegg er et filmbeleggingspreparat fremstilt ved filmbelegging av den ovennevnte belagte tabletten (A), (B) eller flerlagstablett (A) med det ovennevnte beleggingsmidlet og beleggingsadditiv også omfattet i det faste preparatet ifølge foreliggende oppfinnelse.

30

I tillegg kan det faste preparatet ifølge foreliggende oppfinnelse bli stemplet eller preget med bokstaver for differensiering, eller ha en delestrek for deling av tabletten.

- 35 Fra aspektene med enkelt administrasjon, preparatstyrke og lignende, er det faste preparatet ifølge foreliggende oppfinnelse foretrukket filmbelagt.

Operasjonene så som blanding, presstøping, belegging og lignende i det tidligere nevnte produksjonstrinnet blir utført ifølge en fremgangsmåte konvensjonelt brukt innen det tekniske feltet farmasøytiske preparater.

- 5 Blandingen blir utført, for eksempel ved anvendelse av en blander så som en V-type blander, en trommelblander og lignende; og en granuleringsmaskin så som en høyhastighetsblander granulator, en fluidsjiktgranulator, en ekstrusjonsgranulator, en rullekompaktor og lignende.
- 10 Presstøping blir utført, for eksempel, ved anvendelse av en enkelt stansetabletteringsmaskin, en roterende tabletteringsmaskin og lignende.

Når det blir brukt en enkelt stansetabletteringsmaskin, en roterende tabletteringsmaskin og lignende, blir det foretrukket anvendt et tabletteringsstrykk på generelt 1 - 35 kN/cm² (foretrukket 5 - 35 kN/cm²). Dessuten, for å forhindre tildekning, blir det foretrukket
15 brukt en kjegleformet støpeform.

Beleggingen blir utført, for eksempel ved anvendelse av en filmbeleggingsapparat og lignende.

20

Det faste preparatet ifølge foreliggende oppfinnelse kan bli sikkert administrert oralt eller parenteralt til et pattedyr (f.eks. mus, rotte, kanin, katt, hund, kveg, hest, ape, menneske).

- 25 Det faste preparatet ifølge foreliggende oppfinnelse og hver aktive ingrediens inneholdt i det faste preparatet er nyttige for profylaksen eller behandlingen av, for eksempel, diabetes [f.eks. type 1 diabetes, type 2 diabetes, type 1,5 diabetes (LADA (latent autoimmun diabetes hos voksne)), svangerskapsdiabetes, diabetes med svekket insulinsekresjon, overvektidiabetes, svekket glukosetoleranse (IGT), IFG (svekket
30 fastende glukose), IFG (svekket fastende glykemi)], diabetiske komplikasjoner [f.eks. nevropati, nefropati, retinopati, katarakt, makroangiopati, arteriosklerose, osteopeni, hyperosmolart diabetisk koma, infeksjoner (f.eks. respiratorisk infeksjon, urinveisinfeksjon, gastrointestinal infeksjon, dermalt mykt vev infeksjoner, infeksjon i mindre lemmer (inferior limb infection), diabetisk koldbrann, xerostomi hypacusis,
35 cerebrovaskulær lidelse, perifer blodsirkulasjonsforstyrrelse], obesitet, hyperlipidemi (f.eks. hypertriglyseridemi, hyperkolesterolemi, hypoHDL-emi, postprandial hyperlipemi), arteriosklerose (f.eks. aterosklerose), hypertensjon, myokardial infarkt,

angina pectoris, cerebrovaskulær lidelse (f.eks. cerebral infarkt, cerebral apopleksi), insulinresistenssyndrom, syndrom X, dysmetabolsk syndrom og lignende. I tillegg er det faste preparatet ifølge foreliggende oppfinnelse også nyttig for sekundær forhindring av de ovennevnte ulike sykdommer (f.eks. sekundær forhindring av kardiovaskulær
 5 hendelse så som myokardial infarkt og lignende) eller hemmet progresjon [f.eks. hemming av progresjon fra svekket glukosetoleranse til diabetes; hemming av progresjon fra diabetes til diabetiske komplikasjoner (foretrukket diabetisk nevropati, diabetisk nefropati, diabetisk retinopati, arteriosklerose)].

10 Dosen av det faste preparatet ifølge foreliggende oppfinnelse trenger bare å være en effektiv mengde av forbindelse (I) eller pioglitazon inneholdt i det faste preparatet.

Her er den effektive mengde av forbindelse (I) eller et salt derav, for eksempel, generelt 1 - 1000 mg/dag, foretrukket 1 - 100 mg/dag, mer foretrukket 10 - 30 mg/dag, enda mer
 15 foretrukket 12,5 - 25 mg/dag, som forbindelse (I) (fri form) for én voksen (kroppsvikt 60 kg).

I tilfellet med pioglitazon eller et salt derav, er den effektive mengde derav generelt 5 - 100 mg/dag, foretrukket 7,5 - 60 mg/dag, mer foretrukket 15 - 60 mg/dag, som
 20 pioglitazon (fri form) for én voksen (kroppsvikt 60 kg).

Det faste preparatet ifølge foreliggende oppfinnelse blir foretrukket administrert til det tidligere nevnte pattedyr 1 til 3 ganger, mer foretrukket én gang, i forhold til dag. Spesielt blir det faste preparatet ifølge foreliggende oppfinnelse foretrukket administrert
 25 én gang før frokost til et pattedyr.

Spesielt foretrukne spesifikke eksempler på det faste preparatet ifølge foreliggende oppfinnelse inkluderer
 ”belagt tablett inneholdende pioglitazon hydroklorid (ytte lag) 16,53 mg (15 mg som
 30 pioglitazon) og benzoat av forbindelse (I) (indre kjerne) 17 mg (12,5 mg som forbindelse (I)) per ene tablett”;
 ”belagt tablett inneholdende pioglitazon hydroklorid (ytte lag) 33,06 mg (30 mg som pioglitazon) og benzoat av forbindelse (I) (indre kjerne) 17 mg (12,5 mg som forbindelse (I)) per ene tablett”;
 35 ”belagt tablett inneholdende pioglitazon hydroklorid (ytte lag) 49,59 mg (45 mg som pioglitazon) og benzoat av forbindelse (I) (indre kjerne) 17 mg (12,5 mg som forbindelse (I)) per ene tablett”;

”belagt tablett inneholdende pioglitazon hydroklorid (ytre lag) 16,53 mg (15 mg som pioglitazon) og benzoat av forbindelse (I) (indre kjerne) 34 mg (25 mg som forbindelse (I)) per ene tablett”;

5 ”belagt tablett inneholdende pioglitazon hydroklorid (ytre lag) 33,06 mg (30 mg som pioglitazon) og benzoat av forbindelse (I) (indre kjerne) 34 mg (25 mg som forbindelse (I)) per ene tablett”;

”belagt tablett inneholdende pioglitazon hydroklorid (ytre lag) 49,59 mg (45 mg som pioglitazon) og benzoat av forbindelse (I) (indre kjerne) 34 mg (25 mg som forbindelse (I)) per ene tablett”;

10 ”belagt tablett inneholdende pioglitazon hydroklorid (indre kjerne) 49,59 mg (45 mg som pioglitazon) og benzoat av forbindelse (I) (ytre lag) 68 mg (50 mg som forbindelse (I)) per ene tablett”;

”flerlagstablett inneholdende pioglitazon hydroklorid 16,53 mg (15 mg som pioglitazon) og benzoat av forbindelse (I) 17 mg (12,5 mg som forbindelse (I)) per ene tablett”;

”flerlagstablett inneholdende pioglitazon hydroklorid 33,6 mg (30 mg som pioglitazon) og benzoat av forbindelse (I) 17 mg (12,5 mg som forbindelse (I)) per ene tablett”;

20 ”flerlagstablett inneholdende pioglitazon hydroklorid 49,59 mg (45 mg som pioglitazon) og benzoat av forbindelse (I) 17 mg (12,5 mg som forbindelse (I)) per ene tablett”;

”flerlagstablett inneholdende pioglitazon hydroklorid 16,53 mg (15 mg som pioglitazon) og benzoat av forbindelse (I) 34 mg (25 mg som forbindelse (I)) per ene tablett”;

25 ”flerlagstablett inneholdende pioglitazon hydroklorid 33,06 mg (30 mg som pioglitazon) og benzoat av forbindelse (I) 34 mg (25 mg som forbindelse (I)) per ene tablett”; og

”flerlagstablett inneholdende pioglitazon hydroklorid 49,59 mg (45 mg som pioglitazon) og benzoat av forbindelse (I) 34 mg (25 mg som forbindelse (I)) per ene tablett”.

30

Det faste preparatet ifølge foreliggende oppfinnelse er fordelaktig i designen av preparat siden oppløsningshastigheten for pioglitazon eller et salt derav fra et fast preparat kan bli kontrollert ved å forandre typen, mengden og lignende av den andre eksipiensen (sukker eller sukkeralkohol), og/eller ved å forandre innholdet av pioglitazon eller et salt derav.

35

Hvert av de faste preparater ifølge foreliggende oppfinnelse og de aktive ingrediensene inneholdt i det faste preparatet kan bli brukt i kombinasjon med ett eller flere farmasøytiske midler valgt fra et terapeutisk middel for diabetes, et terapeutisk middel for diabetiske komplikasjoner, et terapeutisk middel for hyperlipidemi, et
 5 antihypertensivt middel, et slankemiddel, et diuretisk middel, et antitrombotisk middel og lignende (senere her noen ganger forkortet som ledsagende legemiddel).

Eksempler på det terapeutiske middel for diabetes inkluderer insulinpreparater (f.eks. animalsk insulinpreparat ekstrahert fra bukspyttkjertelen hos kveg eller svin; humant
 10 insulinpreparat syntetisert ved genetisk engineering ved anvendelse av *Escherichia coli* eller gjær; sinkinsulin; protamin sinkinsulin; fragment eller derivat av insulin (f.eks. INS-1), oralt insulinpreparat), insulinsensitiserere unntatt pioglitazon (f.eks. rosiglitazon eller et salt derav (foretrukket maleat), tesaglitazar, ragaglitazar, muraglitazar, edaglitazon, metaglidase, naveglitazar, AMG-131, THR-0921), α -glukosidase
 15 inhibitorer (f.eks. voglibose, akarbose, miglitol, emiglitat), biguanider (f.eks. metformin, buformin eller salter derav (f.eks. hydroklorid, fumarat, succinat)), insulinsekretagog [sulfonylurea (f.eks. tolbutamid, glibenklamid, gliklazid, gliklazid, tolazamid, acetohexamid, glycopyramid, glimepirid, glipizid, glybuzol), repaglinid, nateglinide, mitiglinid eller kalsiumsalthydrat derav], dipeptidyl peptidase IV
 20 inhibitorer andre enn forbindelse (I) (f.eks. vildagliptin, sitagliptin, saksagliptin, T-6666, TS-021), β 3 agonister (f.eks. AJ-9677), GPR40 agonister, GLP-1 reseptoragonister [f.eks. GLP-1, GLP-1MR middel, NN-2211, AC-2993 (eksendin-4), BIM-51077, Aib (8, 35) hGLP-1 (7, 37)NH₂, CJC-1131], amylinagonister (f.eks. pramlintid), fosfotyrosinfosfataseinhibitorer (f.eks. natriumvanadat),
 25 glukoneogeneseinhibitorer (f.eks. glykogenfosforylaseinhibitor, glukose-6-fosfatase inhibitor, glukagon antagonist), SGLUT (natrium-glukose kotransportør) inhibitorer (f.eks. T-1095), 11β -hydroksysteroid dehydrogenase inhibitorer (f.eks. BVT-3498), adiponektin eller agonist derav, IKK inhibitorer (f.eks. AS-2868), leptinresistensforbedrende legemidler, somatostatinreseptoragonister,
 30 glukokinaseaktivatorer (f.eks. Ro-28-1675), GIP (Glukose-avhengig insulinotropisk peptid) og lignende.

Eksempler på de terapeutiske midler for diabetiske komplikasjoner inkluderer aldosereduktaseinhibitorer (f.eks. tolrestat, epalrestat, zenarestat, zopolrestat,
 35 minalrestat, fidarestat, CT-112), nevrotropiske faktorer og økende legemidler derav (f.eks. NGF, NT-3, BDNF, nevrotropin produksjons-/sekresjonsfremmende middel beskrevet i WO01/14372 (f.eks. 4-(4-klorfenyl)-2-(2-metyl-1-imidazoly)-5-[3-(2-

metylphenoksy)propyl]oksazol)), nerveregenereringspromotorer (f.eks. Y-128), PKC inhibitorer (f.eks. ruboxistaurin mesylat), AGE inhibitorer (f.eks. ALT946, pimagedin, N-fenacyltiazolium bromid (ALT766), ALT-711, EXO-226, pyridorin, pyridoksamin), aktivt oksygen fjernere (f.eks. tioktansyre), cerebrale vasodilatorer (f.eks. tiapurid, meksiletin), somatostatin reseptoragonister (f.eks. BIM23190) og apoptosesignalregulerende kinase-1 (ASK-1) inhibitorer.

Eksempler på det terapeutiske middel for hyperlipidemi inkluderer HMG-CoA reduktase inhibitorer (f.eks. pravastatin, simvastatin, lovastatin, atorvastatin, fluvastatin, pitavastatin, rosuvastatin eller et salt derav (f.eks. natriumsalt, kalsiumsalt)), skvalensyntase inhibitorer (f.eks. lapaquistat acetat), fibratforbindelser (f.eks. bezafibrat, clofibrat, simfibrat, clinofibrat), ACAT inhibitorer (f.eks. avasimib, eflucimib), anionbytteresiner (f.eks. kolestyramin), probucol, nikotinsyre legemidler (f.eks. nicomol, niceritrol), etyl icosapentat, fytosterol (f.eks. soysterol, γ -oryzanol) og lignende.

Eksempler på det antihypertensive middel inkluderer angiotensinomformende enzym inhibitorer (f.eks. captopril, enalapril, delapril), angiotensin II reseptorantagonister (f.eks. kandesartan cileksetil, losartan, eprosartan, valsartan, telmisartan, irbesartan, tasosartan, 1-[[2'-(2,5-dihydro-5-okso-4H-1,2,4-oksadiazol-3-yl)bifenyl-4-yl]metyl]-2-etoksy-1H-benzimidazol-7-karboksytsyre), kalsiumantagonister (f.eks. manidipin, nifedipin, amlodipin, efonidipin, nikardipin), kaliumkanalåpnere (f.eks. levkromakalim, L-27152, AL 0671, NIP-121), klonidin og lignende.

Eksempler på slankemedisinene inkluderer slankemidler som virker på sentralnervesystemet (f.eks. dexfenfluramin, fenfluramin, fentermin, sibutramin, amfepramon, deksamfetamin, mazindol, fenylpropanolamin, klobenzorex; MCH reseptorantagonister (f.eks. SB-568849; SNAP-7941; forbindelser beskrevet i WO01/82925 og WO01/87834); neuropeptid Y antagonist (f.eks. CP-422935); cannabinoid reseptorantagonister (f.eks. SR-141716, SR-147778); ghrelinantagonist), pankreatiske lipaseinhibitorer (f.eks. orlistat, cetilistat), β 3 agonister (f.eks. AJ-9677), anorektiske peptider (f.eks. leptin, CNTF (ciliar nevrotropisk faktor)), kolecystokininagonister (f.eks. lintitript, FPL-15849), appetitthemmere (f.eks. P-57) og lignende.

Eksempler på diuretikaet inkluderer xantinderivater (f.eks. teobrominnatrium salicylat, teobrominkalsium salicylat), tiazidpreparater (f.eks. etiazid, cyklopentiazid,

triklormetiazid, hydroklortiazid, hydroflumetiazid, benzyhydroklortiazid, penflutizid, polytiazid, metyklotiazid), antialdosteronpreparater (f.eks. spironolakton, triamteren), karbonanhydraseinhibitorer (f.eks. acetazolamid), klorbenzensulfonamid midler (f.eks. klortalidon, mefrusid, indapamid), azosemid, isosorbid, etakrynsyre, piretanid, bumetanid, furosemid og lignende.

Eksempler på det antitrombotiske middel inkluderer hepariner (f.eks. heparinnatrium, heparinkalsium, dalteparinnatrium), warfariner (f.eks. warfarinkalium), anti-trombin legemidler (f.eks. aragatroban), trombolytiske midler (f.eks. urokinase, tisokinase, alteplase, nateplase, monteplase, pamiteplase), blodplateaggregeringsinhibitorer (f.eks. tiklopidin hydroklorid, cilostazol, etyl icosapentat, beraprost natrium, sarpogrelat hydroklorid) og lignende.

Av de ovennevnte kombinasjonslegemidler, er insulinpreparat, α -glukosidase inhibitorer (foretrukket voglibose, akarbose), biguanider (foretrukket metformin hydroklorid), sulfonylureaer (foretrukket glimepirid) foretrukket.

Når det faste preparatet ifølge foreliggende oppfinnelse og et ledsagende legemiddel blir brukt i kombinasjon, er administrasjonstiden for disse ikke begrenset, og det faste preparatet ifølge foreliggende oppfinnelse og kombinasjonslegemidlet kan bli administrert samtidig til en administrasjonspasient, eller kan bli administrert på en forskjøvet måte.

I tillegg kan det faste preparatet ifølge foreliggende oppfinnelse og det ledsagende legemiddel bli administrert som separate preparater til en administrasjonspasient, eller det faste preparatet ifølge foreliggende oppfinnelse og det ledsagende legemiddel kan bli administrert til en administrasjonspasient som et enkeltpreparat inneholdende det faste preparatet ifølge foreliggende oppfinnelse og det ledsagende legemiddel.

Dosen av det ledsagende legemiddel kan bli passende bestemt basert på den klinisk anvendte dose av hvert legemiddel. I tillegg kan blandingsforholdet av det faste preparatet ifølge foreliggende oppfinnelse og det ledsagende legemiddel bli passende bestemt avhengig av administrasjonspasienten, administrasjonsrute, målsykdom, tilstand, kombinasjon og lignende. For eksempel, når administrasjonspasienten er et menneske, kan det ledsagende legemiddel bli brukt i en mengde på 0,01 til 100 vektdeler per 1 vektdel av det faste preparatet ifølge foreliggende oppfinnelse.

Bruk av det ledsagende legemiddel på denne måten tilveiebringer overlegne effekter så som 1) forbedret virkning av det faste preparatet ifølge foreliggende oppfinnelse eller det ledsagende legemiddel (synergistisk effekt av virkningene av de farmasøytiske midler), 2) redusert dose av det faste preparatet ifølge foreliggende oppfinnelse eller
 5 kombinasjonslegemidlet (effekt av reduksjon av dose av farmasøytiske midler sammenlignet med enkelt-legemiddeladministrasjon), 3) redusert sekundær virkning av det faste preparatet ifølge foreliggende oppfinnelse eller det ledsagende legemiddel, og lignende.

10 Foreliggende oppfinnelse er forklart mer detaljert i det følgende ved å referere til eksempel, sammenligningseksempel og eksperimentelle eksempler, som ikke skal betraktes som begrensende.

Som additiver for farmasøytiske preparater i de følgende eksempler og
 15 sammenligningseksempler, ble det brukt kompatible produkter ifølge den japanske farmakopé 15. utgave, den japanske farmakopé japansk farmasøytisk kodeks eller japanske farmasøytiske eksipiensers 2003.

EKSEMPLER

20 Eksempel 1

Ifølge formuleringen vist i tabell 1, ble flerlagstablett (A) ifølge foreliggende oppfinnelse fremstilt.

(1) Hydroksypropylcellulose (grad L, Nippon Soda Co. Ltd.; 2190 g) ble oppløst i rensset vann (34310 g) for å gi en bindingsløsning (I). Forbindelse (IA) (benzoat av
 25 forbindelse (I); 26520 g), mannitol (32370 g) og mikrokrySTALLINSK cellulose (3900 g) ble enhetlig blandet i en fluidsiktgranulator (WSG-60, POWREX CORPORATION), og blandingen ble granulert mens en sprayer en bindingsløsning (I) (32500 g) og tørket for å gi et granulat. En del av det oppnådde granulat ble pulverisert med en siktemølle (P-7S, Showa Chemical Machinery) og en 1,5 mmφ hullsikt (punching screen) for å gi
 30 et oppmalt granulat. Til en del (60180 g) av det oppnådde oppmalte granulat ble det tilsatt mikrokrySTALLINSK cellulose (7250 g), krysskarmellose natrium (4350 g) og magnesiumstearat (725 g), og blandingen ble blandet i en trommelblander (TM-400S, Showa Chemical Machinery) for å gi granulat (I).

35 (2) Hydroksypropylcellulose (grad L, Nippon Soda Co. Ltd.; 1802 g) ble oppløst i rensset vann (34290 g) for å gi en bindingsløsning (II). Hydroksypropylcellulose (grad L, Nippon Soda Co. Ltd.; 1976 g) ble oppløst i rensset vann (73320 g), og laktose (18720 g)

ble dispergert deri for å gi suspensjon (I). Pioglitazon hydroklorid (20330 g), laktose (30520 g) og krysskarmellose natrium (2706 g) ble enhetlig blandet i en fluidsiktig granulator (WSG-60, POWREX CORPORATION), og blandingen ble granulert mens en sprayer en bindingsløsning (II) (27920 g), sprayet med suspensjon (I) (74130 g), og deretter tørket for å gi et granulat. En del av det oppnådde granulat ble pulverisert med en siktemølle (P-7S, Showa Chemical Machinery) og en 1,5 mmφ hullsikt for å gi et oppmalt granulat. Til en del (66050 g) av det oppnådde oppmalte granulat ble det tilsatt krysskarmellose natrium (2075 g) og magnesiumstearat (273,6 g), og de ble blandet i en trommelblander (TM-400S, Showa Chemical Machinery) for å gi granulat (II)

(3) Granulat (I) (100 mg) og granulat (II) (180 mg) ble formet til en flere-laget ved en roterende tabletteringsmaskin (AQUA 08242L2JI, Kikusui Seisakusho) ved anvendelse av en 8,5 mmφ stanse for å gi en glatt tablett.

(4) Hydroksypropylmetylcellulose (TC-5 RW, Shin-Etsu Chemical Co. Ltd.; 390 g) og talkum (60 g) ble dispergert i renset vann (3500 g) for å gi dispersjon (I). Titandioksid (35 g) og rødt jern(III)oksid (15 g) ble dispergert i renset vann (750 g) for å gi dispersjon (II). Dispersjon (II) og renset vann (250 g) ble tilsatt til dispersjon (I), og de ble blandet ved omrøring i en rører (LR400D, Yamato Scientific Co. Ltd.) for å gi beleggingsløsning (I). Beleggingsløsningen (I) ble sprayet i en beleggingsmaskin (DRC-650, POWREX CORPORATION) på den glatte tabletten oppnådd i (3) inntil vekten av den glatte tabletten øket med 10 mg per ene tablett for å gi flerlagstablett (A) inneholdende forbindelse (I) (25 mg) og pioglitazon (45 mg) per ene tablett.

Tabell 1

	komponent	formuleringsmengde
lag som inneholder forbindelse (I)	forbindelse (IA)	34 mg
	mannitol	41,5 mg
	mikrokrystallisk cellulose	15 mg
	hydroksypropylcellulose	2,5 mg
	krysskarmellose natrium	6 mg
	magnesiumstearat	1 mg
lag som inneholder pioglitazon	pioglitazon hydroklorid	49,59 mg
	laktose	110,43 mg
	hydroksypropylcellulose	7,2 mg
	krysskarmellose natrium	12,06 mg

	magnesiumstearat	0,72	mg
filmbelegg	hydroksypropylmetylcellulose	7,8	mg
	talkum	1,2	mg
	titandioksid	0,7	mg
	rødt jern(III)oksid	0,3	mg

Eksempel 2

Ifølge formuleringen vist i tabell 2, ble den belagte tabletten (A) ifølge foreliggende oppfinnelse fremstilt.

- 5 (1) Hydroksypropylcellulose (grad L, Nippon Soda Co. Ltd.; 2460 g) ble oppløst i rensset vann (38540 g) for å gi en bindingsløsning (I). Forbindelse (IA) (7480 g), mannitol (50600 g) og mikrokrySTALLinsk cellulose (11550 g) ble enhetlig blandet i en fluidsiktig granulator (WSG-60, POWREX CORPORATION), og blandingen ble granulert mens en sprayer en bindingsløsning (I) (33000 g) og tørket for å gi et granulat.
- 10 En del av det oppnådde granulat ble pulverisert med en siktemølle (P-7S, Showa Chemical Machinery) og en 1,5 mmφ hullsikt for å gi et oppmalt granulat. Til en del (67380 g) av det oppnådde oppmalte granulat ble det tilsatt krysskarmellose natrium (4347 g) og magnesiumstearat (724,5 g), og de ble blandet i en trommelblander (TM-400S, Showa Chemical Machinery) for å gi granulater.

15

De oppnådde granulater ble tablettet ved en roterende tabletteringsmaskin (AQUARIUS 0836SS2JII, Kikusui Seisakusho) ved anvendelse av en 9,5 mmφ stanse ved en vekt på 350 mg for å gi glatt tablett inneholdende forbindelse (I) (25 mg) per ene tablett.

20

- (2) Hydroksypropylmetylcellulose (TC-5 EW, Shin-Etsu Chemical Co. Ltd.; 5771 g) og talkum (641,3 g) ble oppløst eller suspendert i rensset vann (36340 g) for å gi beleggingsløsning (I). Beleggingsløsningen (I) ble sprayet i en beleggingsmaskin (DRC-1200DS, POWREX CORPORATION) på den glatte tabletten oppnådd i (1)
- 25 inntil vekten av den glatte tabletten øket med 15 mg per ene tablett for å gi belagt tablett (I).

- (3) Pioglitazon hydroklorid (6360 g), hydroksypropylcellulose (grad SL-T, Nippon Soda Co. Ltd.; 384,8 g) og mannitol (12490 g) ble oppløst eller suspendert i rensset vann
- 30 (128200 g) for å gi beleggingsløsning (II). Beleggingsløsningen (II) ble sprayet i en beleggingsmaskin (DRC-1200, POWREX CORPORATION) på den belagte tabletten

(I) oppnådd i (2) inntil vekten av den belagte tablett øket med 150 mg per ene tablett for å gi belagt tablett (II).

- (4) Hydroksypropylmetylcellulose (HPMC) (TC-5 EW, Shin-Etsu Chemical Co. Ltd.; 5131 g) og makrogol 6000 (1026 g) ble oppløst i renset vann (30550 g) for å gi HPMC løsning (I). Titandioksid (478,8 g) og rødt jern(III)oksid (205,2 g) ble dispergert i renset vann (8208 g) for å gi dispersjon (I). Dispersjon (I) ble tilsatt til HPMC løsningen (I), og de ble blandet ved omrøring i en rører (MXD-2302, Satake Chemical Equipment Mfg Ltd.) for å gi beleggingsløsning (III). Beleggingsløsningen (III) ble sprayet i en beleggingsmaskin (DRC-1200, POWREX CORPORATION) på den belagte tablett (II) oppnådd i (3) inntil vekten av den belagte tablett øket med 15 mg per ene tablett for å gi belagt tablett (A) inneholdende forbindelse (I) (25 mg) og pioglitazon (45 mg) per ene tablett.

Tabell 2

	komponent	formuleringsmengde
glatt tablett som inneholder forbindelse (I)	forbindelse (IA)	34 mg
	mannitol	230 mg
	mikrokrystallisk cellulose	52,5 mg
	hydroksypropylcellulose	9 mg
	krysskarmellose natrium	21 mg
	magnesiumstearat	3,5 mg
mellomliggende lag	hydroksypropylmetylcellulose	13,5 mg
	talkum	1,5 mg
lag som inneholder pioglitazon	pioglitazon hydroklorid	49,59 mg
	mannitol	97,41 mg
	hydroksypropylcellulose	3 mg
filmbelegg	hydroksypropylmetylcellulose	11,25 mg
	makrogol 6000	2,25 mg
	titandioksid	1,05 mg
	rødt jern(III)oksid	0,45 mg

Eksempel 3

Ifølge formuleringen vist i tabell 3, ble den belagte tablett (B) ifølge foreliggende oppfinnelse fremstilt.

- (1) Hydroksypropylcellulose (grad L, Nippon Soda Co. Ltd.; 450 g) ble oppløst i renset vann (7050 g) for å gi en bindingsløsning (I). Pioglitazon hydroklorid (4959 g), laktose

(11451 g) og karmellose kalsium (540 g) ble enhetlig blandet i en fluidsjiktgranulator (FD-S2, POWREX CORPORATION), og blandingen ble granulert mens en sprayer en bindingsløsning (I), og tørket for å gi et granulat inneholdende pioglitazon. En del av det oppnådde granulat (3 porsjoner) ble pulverisert med en siktemølle (P-3, Showa
 5 Chemical Machinery) og en 1,5 mmφ hullsikt for å gi et oppmalt granulat. Til en del (46980 g) av det oppnådde oppmalte granulat ble det tilsatt karmellose kalsium (1458 g) og magnesiumstearat (162 g), og de ble blandet i en trommelblander (TM2 0-0-0, Suehiro Kakouki) for å gi granulater. De oppnådde granulene ble tablettet ved en roterende tabletteringsmaskin (Correct 19K, Kikusui Seisakusho) ved anvendelse av en
 10 7,5 mmφ stanse ved en vekt på 180 mg for å gi glatt tablett inneholdende pioglitazon (45 mg) per ene tablett.

(2) Hydroksypropylmetylcellulose (TC-5 EW, Shin-Etsu Chemical Co. Ltd.; 45 g) og makrogol 6000 (5 g) ble oppløst i renset vann (450 g) for å gi beleggløsning (I).
 15 Beleggløsningen (I) ble sprayet i en beleggingsmaskin (HC-LABO, Freund Corporation) på den glatte tabletten oppnådd i (1) inntil vekten av den glatte tabletten øket med 10 mg per ene tablett for å gi belagt tablett (I).

(3) Forbindelse (IA) (272 g), hydroksypropylcellulose (grad SL-T, Nippon Soda Co.
 20 Ltd.; 24 g) og mannitol (104 g) ble oppløst eller suspendert i renset vann (2000 g) for å gi beleggløsning (II). Beleggløsningen (II) ble sprayet i en beleggingsmaskin (HC-LABO, Freund Corporation) på den belagte tabletten (I) oppnådd i (2) inntil vekten av den belagte tabletten øket med 100 mg per ene tablett for å gi belagt tablett (B) inneholdende forbindelse (I) (50 mg) og pioglitazon (45 mg) per ene tablett.

25

Tabell 3

	komponent	formuleringsmengde
glatt tablett som inneholder pioglitazon	pioglitazon hydroklorid	49,59 mg
	laktose	114,51 mg
	hydroksypropylcellulose	4,5 mg
	karmellose kalsium	10,8 mg
	magnesiumstearat	0,6 mg
mellomliggende lag	hydroksypropylmetylcellulose	9 mg
	makrogol 6000	1 mg
lag som inneholder forbindelse (I)	forbindelse (IA)	68 mg
	mannitol	26 mg
	hydroksypropylcellulose	6 mg

Eksempel 4

Ifølge formuleringen vist i tabell 4, ble den belagte tablett (A) ifølge foreliggende oppfinnelse fremstilt.

- 5 (1) Hydroksypropylcellulose (grad L, Nippon Soda Co. Ltd.; 2460 g) ble oppløst i rensset vann (38540 g) for å gi en bindingsløsning (I). Forbindelse (IA) (3740 g), mannitol (54340 g) og mikrokrySTALLinsk cellulose (3850 g) ble enhetlig blandet i en fluidsiktig granulator (WSG-60, POWREX CORPORATION), og blandingen ble granulert mens en sprayer en bindingsløsning (I) (33000 g) og tørket for å gi et granulat.
- 10 En del av det oppnådde granulat ble pulverisert med en siktemølle (P-7S, Showa Chemical Machinery) og en 1,5 mmφ hullsikt for å gi et oppmalt granulat. Til en del (60130 g) av det oppnådde oppmalte granulat ble det tilsatt mikrokrySTALLinsk cellulose (7245 g), krysskarmellose natrium (4347 g) og magnesiumstearat (724,5 g), og de ble blandet i en trommelblander (TM-400S, Showa Chemical Machinery) for å gi
- 15 granuler. De oppnådde granulene ble tablettet ved en roterende tabletteringsmaskin (AQUARIUS 0836SS2JII, Kikusui Seisakusho) ved anvendelse av en 9,5 mmφ stanse ved en vekt på 350 mg for å gi glatt tablett inneholdende forbindelse (I) (12,5 mg) per ene tablett.
- 20 (2) Hydroksypropylmetylcellulose (TC-5 EW, Shin-Etsu Chemical Co. Ltd.; 5771 g) og talkum (641,3 g) ble oppløst eller suspendert i rensset vann (36340 g) for å gi beleggingsløsning (I). Beleggingsløsningen (I) ble sprayet i en beleggingsmaskin (DRC-1200DS, POWREX CORPORATION) på den glatte tablett oppnådd i (1) inntil vekten av den glatte tablett øket med 15 mg per ene tablett for å gi belagt tablett
- 25 (I).
- (3) Pioglitazon hydroklorid (2069 g), hydroksypropylcellulose (grad SL-T, Nippon Soda Co. Ltd.; 375,5 g) og mannitol (15580 g) ble oppløst eller suspendert i rensset vann (106400 g) for å gi beleggingsløsning (II). Beleggingsløsningen (II) ble sprayet i en
- 30 beleggingsmaskin (DRC-1200DS, POWREX CORPORATION) på den belagte tablett (I) oppnådd i (2) inntil vekten av den belagte tablett øket med 150 mg per ene tablett for å gi belagt tablett (II).
- (4) Hydroksypropylmetylcellulose (HPMC) (TC-5 EW, Shin-Etsu Chemical Co. Ltd.;
- 35 5131 g) og makrogol 6000 (1026 g) ble oppløst i rensset vann (29640 g) for å gi HPMC løsning (I). Titandioksid (663,5 g) og gult jern(III)oksid (20,52 g) ble dispergert i rensset vann (9120 g) for å gi dispersjon (I). Dispersjon (I) ble tilsatt til HPMC løsning (I), og

de ble blandet ved omrøring i en rører (MXD-2302, Satake Chemical Equipment Mfg Ltd.) for å gi beleggingsløsning (III). Beleggingsløsningen (III) ble sprayet i en beleggingsmaskin (DRC-1200DS, POWREX CORPORATION) på den belagte tabletten (II) oppnådd i (3) inntil vekten av den belagte tabletten øket med 15 mg per ene tablett for å gi belagt tablett (III).

(5) Makrogol 6000 (1848 g) ble oppløst i rensset vann (16630 g) for å gi beleggingsløsning (IV). Beleggingsløsningen (IV) ble sprayet i en beleggingsmaskin (DRC-1200DS, POWREX CORPORATION) på den belagte tabletten (III) oppnådd i (4) inntil vekten av den belagte tabletten øket med 0,25 mg per ene tablett for å gi belagt tablett (A) inneholdende forbindelse (I) (12,5 mg) og pioglitazon (15 mg) per ene tablett.

Tabell 4

	komponent	formuleringsmengde
glatt tablett som inneholder forbindelse (I)	forbindelse (IA)	17 mg
	mannitol	247 mg
	mikrokrystallisk cellulose	52,5 mg
	hydroksypropylcellulose	9 mg
	krysskarmellose natrium	21 mg
	magnesiumstearat	3,5 mg
mellomliggende lag	hydroksypropylmetylcellulose	13,5 mg
	talkum	1,5 mg
lag som inneholder pioglitazon	pioglitazon hydroklorid	16,53 mg
	mannitol	130,47 mg
	hydroksypropylcellulose	3 mg
filmbelegg	hydroksypropylmetylcellulose	11,25 mg
	makrogol 6000	2,25 mg
	titandioksid	1,455 mg
	gult jern(III)oksid	0,045 mg
	makrogol 6000	0,25 mg

15

Eksempel 5

Ifølge formuleringen vist i tabell 5, ble den belagte tabletten (A) ifølge foreliggende oppfinnelse fremstilt.

(1) Hydroksypropylcellulose (grad L, Nippon Soda Co. Ltd.; 2460 g) ble oppløst i rensset vann (38540 g) for å gi en bindingsløsning (I). Forbindelse (IA) (3740 g), mannitol (54340 g) og mikrokrySTALLinsk cellulose (3850 g) ble enhetlig blandet i en fluidsiktgranulator (WSG-60, POWREX CORPORATION), og blandingen ble
 5 granulert mens en sprayer en bindingsløsning (I) (33000 g) og tørket for å gi et granulat. En del av det oppnådde granulat ble pulverisert med en siktemølle (P-7S, Showa Chemical Machinery) og en 1,5 mmφ hullsikt for å gi et oppmalt granulat. Til en del (60130 g) av det oppnådde oppmalte granulat ble det tilsatt mikrokrySTALLinsk cellulose (7245 g), krysskarmellose natrium (4347 g) og magnesiumstearat (724,5 g), og de ble
 10 blandet i en trommelblander (TM-400S, Showa Chemical Machinery) for å gi granulater. De oppnådde granulene ble tablettert ved en roterende tabletteringsmaskin (AQUARIUS 0836SS2JII, Kikusui Seisakusho) ved anvendelse av en 9,5 mmφ stanse ved en vekt på 350 mg for å gi glatt tablett inneholdende forbindelse (I) (12,5 mg) per ene tablett.

15

(2) Hydroksypropylmetylcellulose (TC-5 EW, Shin-Etsu Chemical Co. Ltd.; 5771 g) og talkum (641,3 g) ble oppløst eller suspendert i rensset vann (36340 g) for å gi beleggingsløsning (I). Beleggingsløsningen (I) ble sprayet i en beleggingsmaskin (DRC-1200DS, POWREX CORPORATION) på den glatte tabletten oppnådd i (1)
 20 inntil vekten av den glatte tabletten øket med 15 mg per ene tablett for å gi belagt tablett (I).

(3) Pioglitazon hydroklorid (4139 g), hydroksypropylcellulose (grad SL-T, Nippon Soda Co. Ltd.; 375,5 g) og mannitol (13510 g) ble oppløst eller suspendert i rensset vann
 25 (106400 g) for å gi beleggingsløsning (II). Beleggingsløsningen (II) ble sprayet i en beleggingsmaskin (DRC-1200DS, POWREX CORPORATION) på den belagte tabletten (I) oppnådd i (2) inntil vekten av den belagte tabletten øket med 150 mg per ene tablett for å gi belagt tablett (II).

(4) Hydroksypropylmetylcellulose (HPMC) (TC-5 EW, Shin-Etsu Chemical Co. Ltd.; 5131 g) og makrogol 6000 (1026 g) ble oppløst i rensset vann (29640 g) for å gi HPMC løsning (I). Titandioksid (663,5 g), gult jern(III)oksid (14,36 g) og rødt jern(III)oksid (6,156 g) ble dispergert i rensset vann (9120 g) for å gi dispersjon (I). Dispersjon (I) ble tilsatt til HPMC løsningen (I), og de ble blandet ved omrøring i en rører (MXD-2302, Satake Chemical Equipment Mfg Ltd.) for å gi beleggingsløsning (III).
 35 Beleggingsløsningen (III) ble sprayet i en beleggingsmaskin (DRC-1200DS, POWREX

CORPORATION) på den belagte tablett (II) oppnådd i (3) inntil vekten av den belagte tablett øket med 15 mg per ene tablett for å gi belagt tablett (III).

- (5) Makrogol 6000 (1848 g) ble oppløst i rensset vann (16630 g) for å gi beleggingsløsning (IV). Beleggingsløsningen (IV) ble sprayet i en beleggingsmaskin (DRC-1200DS, POWREX CORPORATION) på den belagte tablett (III) oppnådd i (4) inntil vekten av den belagte tablett øket med 0,25 mg per ene tablett for å gi belagt tablett (A) inneholdende forbindelse (I) (12,5 mg) og pioglitazon (30 mg) per ene tablett.

10

Tabell 5

	komponent	formuleringsmengde
glatt tablett som inneholder forbindelse (I)	forbindelse (IA)	17 mg
	mannitol	247 mg
	mikrokrySTALLISK cellulose	52,5 mg
	hydroksypropylcellulose	9 mg
	krysskarmellose natrium	21 mg
	magnesiumstearat	3,5 mg
mellomliggende lag	hydroksypropylmetylcellulose	13,5 mg
	talkum	1,5 mg
lag som inneholder pioglitazon	pioglitazon hydroklorid	33,06 mg
	mannitol	113,94 mg
	hydroksypropylcellulose	3 mg
filmbelegg	hydroksypropylmetylcellulose	11,25 mg
	makrogol 6000	2,25 mg
	titandioksid	1,455 mg
	gult jern(III)oksid	0,0315 mg
	rødt jern(III)oksid	0,0135 mg
	makrogol 6000	0,25 mg

Eksempel 6

- Ifølge formuleringen vist i tabell 6, og ved en fremgangsmåte lignende den i Eksempel 4, ble belagt tablett (A) inneholdende forbindelse (I) (12,5 mg) og pioglitazon (45 mg) per ene tablett oppnådd.

Tabell 6

	komponent	formuleringsmengde
glatt tablett som inneholder forbindelse (I)	forbindelse (IA)	17 mg
	mannitol	247 mg
	mikrokrystallisk cellulose	52,5 mg
	hydroksypropylcellulose	9 mg
	krysskarmellose natrium	21 mg
	magnesiumstearat	3,5 mg
mellomliggende lag	hydroksypropylmetylcellulose	13,5 mg
	talkum	1,5 mg
lag som inneholder pioglitazon	pioglitazon hydroklorid	49,59 mg
	mannitol	97,41 mg
	hydroksypropylcellulose	3 mg
filmbelegg	hydroksypropylmetylcellulose	11,25 mg
	makrogol 6000	2,25 mg
	titandioksid	1,35 mg
	rødt jern(III)oksid	0,15 mg
	makrogol 6000	0,25 mg

Eksempel 7

Ifølge formuleringen vist i tabell 7, og ved en fremgangsmåte lignende den i Eksempel 4, ble belagt tablett (A) inneholdende forbindelse (I) (25 mg) og pioglitazon (15 mg) per ene tablett oppnådd.

Tabell 7

	komponent	formuleringsmengde
glatt tablett som inneholder forbindelse (I)	forbindelse (IA)	34 mg
	mannitol	230 mg
	mikrokrystallisk cellulose	52,5 mg
	hydroksypropylcellulose	9 mg
	krysskarmellose natrium	21 mg
	magnesiumstearat	3,5 mg
mellomliggende lag	hydroksypropylmetylcellulose	13,5 mg
	talkum	1,5 mg
lag som inneholder pioglitazon	pioglitazon hydroklorid	16,53 mg
	mannitol	130,47 mg
	hydroksypropylcellulose	3 mg

filmbelegg	hydroksypropylmetylcellulose	11,25	mg
	makrogol 6000	2,25	mg
	titandioksid	1,35	mg
	gult jern(III)oksid	0,15	mg
	makrogol 6000	0,25	mg

Eksempel 8

Ifølge formuleringen vist i tabell 8, ble den belagte tablett (A) ifølge foreliggende oppfinnelse fremstilt.

- 5 (1) Hydroksypropylcellulose (grad L, Nippon Soda Co. Ltd.; 2460 g) ble oppløst i renset vann (38540 g) for å gi en bindingsløsning (I). Forbindelse (IA) (7480 g), mannitol (50600 g) og mikrokrySTALLinsk cellulose (3850 g) ble enhetlig blandet i en fluidsiktig granulator (WSG-60, POWREX CORPORATION), og blandingen ble granulert mens en sprayer en bindingsløsning (I) (33000 g) og tørket for å gi et granulat.
- 10 En del av det oppnådde granulat ble pulverisert med en siktemølle (P-7S, Showa Chemical Machinery) og en 1,5 mmφ hullsikt for å gi et oppmalt granulat. Til en del (60130 g) av det oppnådde oppmalte granulat ble det tilsatt mikrokrySTALLinsk cellulose (7245 g), krysskarmellose natrium (4347 g) og magnesiumstearat (724,5 g), og de ble blandet i en trommelblander (TM-400S, Showa Chemical Machinery) for å gi
- 15 granulat. De oppnådde granulene ble tablettet ved en roterende tabletteringsmaskin (AQUARIUS 0836SS2JII, Kikusui Seisakusho) ved anvendelse av en 9,5 mmφ stanse ved en vekt på 350 mg for å gi en glatt tablett inneholdende forbindelse (I) (25 mg) per ene tablett.
- 20 (2) Hydroksypropylmetylcellulose (TC-5 EW, Shin-Etsu Chemical Co. Ltd.; 5771 g) og talkum (641,3 g) ble oppløst eller suspendert i renset vann (36340 g) for å gi beleggingsløsning (I). Beleggingsløsningen (I) ble sprayet i en beleggingsmaskin (DRC-1200DS, POWREX CORPORATION) på den glatte tablett oppnådd i (1) inntil vekten av den glatte tablett øket med 15 mg per ene tablett for å gi belagt tablett
- 25 (I).
- (3) Pioglitazon hydroklorid (4139 g), hydroksypropylcellulose (grad SL-T, Nippon Soda Co. Ltd.; 375,5 g) og mannitol (13510 g) ble oppløst eller suspendert i renset vann (106400 g) for å gi beleggingsløsning (II). Beleggingsløsningen (II) ble sprayet i en
- 30 beleggingsmaskin (DRC-1200DS, POWREX CORPORATION) på den belagte tablett (I) oppnådd i (2) inntil vekten av den belagte tablett øket med 150 mg per ene tablett for å gi belagt tablett (II).

(4) Hydroksypropylmetylcellulose (HPMC) (TC-5 EW, Shin-Etsu Chemical Co. Ltd.; 5131 g) og makrogol 6000 (1026 g) ble oppløst i renset vann (29640 g) for å gi HPMC løsning (I). Titandioksid (615,6 g), gult jern(III)oksid (47,88 g) og rødt jern(III)oksid (20,52 g) ble dispergert i renset vann (9120 g) for å gi dispersjon (I). Dispersjon (I) ble tilsatt til HPMC løsningen (I), og de ble blandet ved omrøring i en rører (MXD-2302, Satake Chemical Equipment Mfg Ltd.) for å gi beleggingsløsning (III).

Beleggingsløsningen (III) ble sprayet i en beleggingsmaskin (DRC-1200DS, POWREX CORPORATION) på den belagte tabletten (II) oppnådd i (3) inntil vekten av den belagte tabletten øket med 15 mg per ene tablett for å gi belagt tablett (III).

(5) Makrogol 6000 (1848 g) ble oppløst i renset vann (16630 g) for å gi beleggingsløsning (IV). Beleggingsløsningen (IV) ble sprayet i en beleggingsmaskin (DRC-1200DS, POWREX CORPORATION) på den belagte tabletten (III) oppnådd i (4) inntil vekten av den belagte tabletten øket med 0,25 mg per ene tablett for å gi belagt tablett (A) inneholdende forbindelse (I) (25 mg) og pioglitazon (30 mg) per ene tablett.

Tabell 8

	komponent	formuleringsmengde
glatt tablett som inneholder forbindelse (I)	forbindelse (IA)	34 mg
	mannitol	230 mg
	mikrokrystallisk cellulose	52,5 mg
	hydroksypropylcellulose	9 mg
	krysskarmellose natrium	21 mg
	magnesiumstearat	3,5 mg
mellomliggende lag	hydroksypropylmetylcellulose	13,5 mg
	talkum	1,5 mg
lag som inneholder pioglitazon	pioglitazon hydroklorid	33,06 mg
	mannitol	113,94 mg
	hydroksypropylcellulose	3 mg
filmbelegg	hydroksypropylmetylcellulose	11,25 mg
	makrogol 6000	2,25 mg
	titandioksid	1,35 mg
	gult jern(III)oksid	0,105 mg
	rødt jern(III)oksid	0,045 mg
	makrogol 6000	0,25 mg

Eksempel 9

Ifølge formuleringen vist i tabell 9, og ved en fremgangsmåte lignende den i Eksempel 4, ble belagt tablett (A) inneholdende forbindelse (I) (25 mg) og pioglitazon (45 mg) per ene tablett oppnådd.

Tabell 9

	komponent	formuleringsmengde
glatt tablett som inneholder forbindelse (I)	forbindelse (IA)	34 mg
	mannitol	230 mg
	mikrokrystallisk cellulose	52,5 mg
	hydroksypropylcellulose	9 mg
	krysskarmellose natrium	21 mg
	magnesiumstearat	3,5 mg
mellomliggende lag	hydroksypropylmetylcellulose	13,5 mg
	talkum	1,5 mg
lag som inneholder pioglitazon	pioglitazon hydroklorid	49,59 mg
	mannitol	97,41 mg
	hydroksypropylcellulose	3 mg
filmbelegg	hydroksypropylmetylcellulose	11,25 mg
	makrogol 6000	2,25 mg
	titandioksid	1,05 mg
	rødt jern(III)oksid	0,45 mg
	makrogol 6000	0,25 mg

Eksempel 10

Ifølge formuleringen vist i tabell 10, ble flerlagstablett (A) ifølge foreliggende oppfinnelse fremstilt.

(1) Hydroksypropylcellulose (grad L, Nippon Soda Co. Ltd.; 2250 g) ble oppløst i rensset vann (35250 g) for å gi en bindingsløsning (I). Forbindelse (IA) (benzoat av forbindelse (I); 13260 g), mannitol (45630 g) og mikrokrystallinsk cellulose (3900 g) ble enhetlig blandet i en fluidsiktiggranulator (WSG-60, POWREX CORPORATION), og blandingen ble granulert mens en sprayer en bindingsløsning (I) (32500 g) og tørket for å gi et granulat. En del av det oppnådde granulat ble pulverisert med en siktemølle (P-7S, Showa Chemical Machinery) og en 1,5 mmφ hullsikt for å gi et oppmalt granulat. Til en del (60180 g) av det oppnådde oppmalte granulat ble det tilsatt mikrokrystallinsk

cellulose (7250 g), krysskarmellose natrium (4350 g) og magnesiumstearat (725 g), og blandingen ble blandet i en trommelblander (TM-400S, Showa Chemical Machinery) for å gi granulat (I).

5 (2) Hydroksypropylcellulose (grad L, Nippon Soda Co. Ltd.; 1802 g) ble oppløst i rensset vann (34290 g) for å gi en bindingsløsning (II). Hydroksypropylcellulose (grad L, Nippon Soda Co. Ltd.; 1976 g) ble oppløst i rensset vann (73320 g), og laktose (18720 g) ble dispergert deri for å gi suspensjon (I). Pioglitazon hydroklorid (6777 g), laktose (44070 g) og krysskarmellose natrium (2706 g) ble enhetlig blandet i en
10 fluidsjiktgranulator (WSG-60, POWREX CORPORATION), og blandingen ble granulert mens en sprayer en bindingsløsning (II) (27920 g), sprayet med suspensjon (I) (74130 g), og deretter tørket for å gi et granulat. En del av det oppnådde granulat ble pulverisert med en siktemølle (P-7S, Showa Chemical Machinery) og en 1,5 mmφ hullsikt for å gi et oppmalt granulat. Til en del (66050 g) av det oppnådde oppmalte
15 granulat ble det tilsatt krysskarmellose natrium (2075 g) og magnesiumstearat (273,6 g), og de ble blandet i en trommelblander (TM-400S, Showa Chemical Machinery) for å gi granulat (II).

(3) Granulat (I) (100 mg) og granulat (II) (180 mg) ble formet til et flerlag ved en
20 roterende tabletteringsmaskin (AQUA 08242L2JI, Kikusui Seisakusho) ved anvendelse av en 8,5 mmφ stanse for å gi en glatt tablett.

(4) Hydroksypropylmetylcellulose (TC-5 RW, Shin-Etsu Chemical Co. Ltd.; 1365 g) og talkum (210 g) ble dispergert i rensset vann (12250 g) for å gi dispersjon (I).
25 Titandioksid (169,8 g) og gult jern(III)oksid (5,25 g) ble dispergert i rensset vann (2625 g) for å gi dispersjon (II). Dispersjon (II) og rensset vann (875 g) ble tilsatt til dispersjon (I), og de ble blandet ved omrøring i en rører (LR400D, Yamato Scientific Co. Ltd.) for å gi beleggingsløsning (I). Beleggingsløsningen (I) ble sprayet i en beleggingsmaskin (HCF(S)-100N, Freund Corporation) på den glatte tablett oppnådd i (3) inntil vekten
30 av den glatte tablett øket med 10 mg per ene tablett for å gi flerlagstablett (I).

(5) Makrogol 6000 (90 g) ble oppløst i rensset vann (1710 g) for å gi beleggingsløsning (II). Beleggingsløsningen (II) ble sprayet i en beleggingsmaskin (HCF(S)-100N, Freund Corporation) på flerlagstablett (I) oppnådd i (4) inntil vekten av flerlagstablett øket
35 med 0,15 mg per ene tablett for å gi flerlagstablett (A) inneholdende forbindelse (I) (12,5 mg) og pioglitazon (15 mg) per ene tablett.

Tabell 10

	komponent	formuleringsmengde
lag som inneholder forbindelse (I)	forbindelse (IA)	17 mg
	mannitol	58,5 mg
	mikrokrystallisk cellulose	15 mg
	hydroksypropylcellulose	2,5 mg
	krysskarmellose natrium	6 mg
	magnesiumstearat	1 mg
lag som inneholder pioglitazon	pioglitazon hydroklorid	16,53 mg
	laktose	143,49 mg
	hydroksypropylcellulose	7,2 mg
	krysskarmellose natrium	12,06 mg
	magnesiumstearat	0,72 mg
filmbelegg	hydroksypropylmetylcellulose	7,8 mg
	talkum	1,2 mg
	titandioksid	0,97 mg
	gult jern(III)oksid	0,03 mg
	makrogol 6000	0,15 mg

Eksempel 11

Ifølge formuleringen vist i tabell 11, ble flerlagstablett (A) ifølge foreliggende

5 oppfinnelse fremstilt.

- (1) Hydroksypropylcellulose (grad L, Nippon Soda Co. Ltd.; 2250 g) ble oppløst i
renset vann (35250 g) for å gi en bindingsløsning (I). Forbindelse (IA) (benzoat av
forbindelse (I); 13260 g), mannitol (45630 g) og mikrokrystallinsk cellulose (3900 g)
ble enhetlig blandet i en fluidsiktgranulator (WSG-60, POWREX CORPORATION),
10 og blandingen ble granulert mens en sprayer en bindingsløsning (I) (32500 g) og tørket
for å gi et granulat. En del av det oppnådde granulat ble pulverisert med en siktemølle
(P-7S, Showa Chemical Machinery) og en 1,5 mmφ hullsikt for å gi et oppmalt granulat.
Til en del (60180 g) av det oppnådde oppmalte granulat ble det tilsatt mikrokrystallinsk
cellulose (7250 g), krysskarmellose natrium (4350 g) og magnesiumstearat (725 g), og
15 blandingen ble blandet i en trommelblander (TM-400S, Showa Chemical Machinery)
for å gi granulat (I).

(2) Hydroksypropylcellulose (grad L, Nippon Soda Co. Ltd.; 1802 g) ble oppløst i
renset vann (34290 g) for å gi en bindingsløsning (II). Hydroksypropylcellulose (grad L,

Nippon Soda Co. Ltd.; 1976 g) ble oppløst i renset vann (73320 g), og laktose (18720 g) ble dispergert deri for å gi suspensjon (I). Pioglitazon hydroklorid (13550 g), laktose (37290 g) og krysskarmellose natrium (2706 g) ble enhetlig blandet i en fluidsijktgranulator (WSG-60, POWREX CORPORATION), og blandingen ble
 5 granulert mens en sprayer en bindingsløsning (II) (27920 g), sprayet med suspensjon (I) (74130 g), og deretter tørket for å gi et granulert. En del av det oppnådde granulert ble pulverisert med en siktemølle (P-7S, Showa Chemical Machinery) og en 1,5 mmφ hullsikt for å gi et oppmalt granulert. Til en del (66050 g) av det oppnådde oppmalte granulert ble det tilsatt krysskarmellose natrium (2075 g) og magnesiumstearat (273,6 g),
 10 og de ble blandet i en trommelblander (TM-400S, Showa Chemical Machinery) for å gi granulert (II).

(3) Granulat (I) (100 mg) og granulert (II) (180 mg) ble formet til et flerlag ved en roterende tableteringsmaskin (AQUA 08242L2JI, Kikusui Seisakusho) ved anvendelse
 15 av en 8,5 mmφ stanse for å gi en glatt tablett.

(4) Hydroksypropylmetylcellulose (TC-5 RW, Shin-Etsu Chemical Co. Ltd.; 1365 g) og talkum (210 g) ble dispergert i renset vann (12250 g) for å gi dispersjon (I). Titandioksid (169,8 g), gult jern(III)oksid (3,675 g) og rødt jern(III)oksid (1,575 g) ble
 20 dispergert i renset vann (2625 g) for å gi dispersjon (II). Dispersjon (II) og renset vann (875 g) ble tilsatt til dispersjon (I), og de ble blandet ved omrøring i en rører (LR400D, Yamato Scientific Co. Ltd.) for å gi beleggingsløsning (I). Beleggingsløsningen (I) ble sprayet i en beleggingsmaskin (HCF(S)-100N, Freund Corporation) på den glatte tablett oppnådd i (3) inntil vekten av den glatte tablett øket med 10 mg per ene
 25 tablett for å gi flerlagstablett (I).

(5) Makrogol 6000 (90 g) ble oppløst i renset vann (1710 g) for å gi beleggingsløsning (II). Beleggingsløsningen (II) ble sprayet i en beleggingsmaskin (HCF(S)-100N, Freund Corporation) på flerlagstablett (I) oppnådd i (4) inntil vekten av flerlagstablett øket
 30 med 0,15 mg per ene tablett for å gi flerlagstablett (A) inneholdende forbindelse (I) (12,5 mg) og pioglitazon (30 mg) per ene tablett.

Tabell 11

	komponent	formuleringsmengde
lag som inneholder forbindelse (I)	forbindelse (IA)	17 mg
	mannitol	58,5 mg
	mikrokrystallisk cellulose	15 mg

	hydroksypropylcellulose	2,5 mg
	krysskarmellose natrium	6 mg
	magnesiumstearat	1 mg
lag som inneholder pioglitazon	pioglitazon hydroklorid	33,06 mg
	laktose	126,96 mg
	hydroksypropylcellulose	7,2 mg
	krysskarmellose natrium	12,06 mg
	magnesiumstearat	0,72 mg
filmbelegg	hydroksypropylmetylcellulose	7,8 mg
	talkum	1,2 mg
	titandioksid	0,97 mg
	gult jern(III)oksid	0,021 mg
	rødt jern(III)oksid	0,009 mg
	makrogol 6000	0,15 mg

Eksempel 12

Ifølge formuleringen vist i tabell 12, ble flerlagstablett (A) ifølge foreliggende oppfinnelse fremstilt.

- 5 (1) Hydroksypropylcellulose (grad L, Nippon Soda Co. Ltd.; 2250 g) ble oppløst i rensset vann (35250 g) for å gi en bindingsløsning (I). Forbindelse (IA) (benzoat av forbindelse (I); 13260 g), mannitol (45630 g) og mikrokrystallinsk cellulose (3900 g) ble enhetlig blandet i en fluidsiktgranulator (WSG-60, POWREX CORPORATION), og blandingen ble granulert mens en sprayer en bindingsløsning (I) (32500 g) og tørket
10 for å gi et granulat. En del av det oppnådde granulat ble pulverisert med en siktemølle (P-7S, Showa Chemical Machinery) og en 1,5 mmφ hullsikt for å gi et oppmalt granulat. Til en del (60180 g) av det oppnådde oppmalte granulat ble det tilsatt mikrokrystallinsk cellulose (7250 g), krysskarmellose natrium (4350 g) og magnesiumstearat (725 g), og blandingen ble blandet i en trommelblander (TM-400S, Showa Chemical Machinery)
15 for å gi granulat (I).

- (2) Hydroksypropylcellulose (grad L, Nippon Soda Co. Ltd.; 1802 g) ble oppløst i rensset vann (34290 g) for å gi en bindingsløsning (II). Hydroksypropylcellulose (grad L, Nippon Soda Co. Ltd.; 1976 g) ble oppløst i rensset vann (73320 g), og laktose (18720 g)
20 ble dispergert deri for å gi suspensjon (I). Pioglitazon hydroklorid (20330 g), laktose (30520 g) og krysskarmellose natrium (2706 g) ble enhetlig blandet i en fluidsiktgranulator (WSG-60, POWREX CORPORATION), og blandingen ble granulert mens en sprayer en bindingsløsning (II) (27920 g), sprayet med suspensjon (I)

(74130 g), og deretter tørket for å gi et granulat. En del av det oppnådde granulat ble pulverisert med en siktemølle (P-7S, Showa Chemical Machinery) og en 1,5 mmφ hullsikt for å gi et oppmalt granulat. Til en del (66050 g) av det oppnådde oppmalte granulat ble det tilsatt krysskarmellose natrium (2075 g) og magnesiumstearat (273,6 g), og de ble blandet i en trommelblander (TM-400S, Showa Chemical Machinery) for å gi granulat (II).

(3) Granulat (I) (100 mg) og granulat (II) (180 mg) ble formet til et flerlag ved en roterende tableteringsmaskin (AQUA 08242L2JI, Kikusui Seisakusho) ved anvendelse av en 8,5 mmφ stanse for å gi en glatt tablett.

Hydroksypropylmetylcellulose (TC-5 RW, Shin-Etsu Chemical Co. Ltd.; 1365 g) og talkum (210 g) ble dispergert i renset vann (12250 g) for å gi dispersjon (I). Titandioksid (157,5 g) og rødt jern(III)oksid (17,50 g) ble dispergert i renset vann (2625 g) for å gi dispersjon (II). Dispersjon (II) og renset vann (875 g) ble tilsatt til dispersjon (I), og de ble blandet ved omrøring i en rører (LR400D, Yamato Scientific Co. Ltd.) for å gi beleggingsløsning (I). Beleggingsløsningen (I) ble sprayet i en beleggingsmaskin (HCF(S)-100N, Freund Corporation) på den glatte tablett oppnådd i (3) inntil vekten av den glatte tablett øket med 10 mg per ene tablett for å gi flerlagstablett (I).

20

(5) Makrogol 6000 (90 g) ble oppløst i renset vann (1710 g) for å gi beleggingsløsning (II). Beleggingsløsningen (II) ble sprayet i en beleggingsmaskin (HCF(S)-100N, Freund Corporation) på flerlagstablett (I) oppnådd i (4) inntil vekten av flerlagstablett øket med 0,15 mg per ene tablett for å gi flerlagstablett (A) inneholdende forbindelse (I) (12,5 mg) og pioglitazon (45 mg) per ene tablett.

25

Tabell 12

	komponent	formuleringsmengde
lag som inneholder forbindelse (I)	forbindelse (IA)	17 mg
	mannitol	58,5 mg
	mikrokrystallisk cellulose	15 mg
	hydroksypropylcellulose	2,5 mg
	krysskarmellose natrium	6 mg
	magnesiumstearat	1 mg
lag som inneholder pioglitazon	pioglitazon hydroklorid	49,59 mg
	laktose	110,43 mg
	hydroksypropylcellulose	7,2 mg

	krysskarmellose natrium	12,06	mg
	magnesiumstearat	0,72	mg
filmbelegg	hydroksypropylmetylcellulose	7,8	mg
	talkum	1,2	mg
	titandioksid	0,9	mg
	rødt jern(III)oksid	0,1	mg
	makrogol 6000	0,15	mg

Eksempel 13

Ifølge formuleringen vist i tabell 13, ble flerlagstablett (A) ifølge foreliggende oppfinnelse fremstilt.

- 5 (1) Hydroksypropylcellulose (grad L, Nippon Soda Co. Ltd.; 2250 g) ble oppløst i rensset vann (35250 g) for å gi en bindingsløsning (I). Forbindelse (IA) (benzoat av forbindelse (I); 26520 g), mannitol (32370 g) og mikrokrystallinsk cellulose (3900 g) ble enhetlig blandet i en fluidsiktgranulator (WSG-60, POWREX CORPORATION), og blandingen ble granulert mens en sprayer en bindingsløsning (I) (32500 g) og tørket
- 10 for å gi et granulat. En del av det oppnådde granulat ble pulverisert med en siktemølle (P-7S, Showa Chemical Machinery) og en 1,5 mmφ hullsikt for å gi et oppmalt granulat. Til en del (60180 g) av det oppnådde oppmalte granulat ble det tilsatt mikrokrystallinsk cellulose (7250 g), krysskarmellose natrium (4350 g) og magnesiumstearat (725 g), og blandingen ble blandet i en trommelblander (TM-400S, Showa Chemical Machinery)
- 15 for å gi granulat (I).

- (2) Hydroksypropylcellulose (grad L, Nippon Soda Co. Ltd.; 1802 g) ble oppløst i rensset vann (34290 g) for å gi en bindingsløsning (II). Hydroksypropylcellulose (grad L, Nippon Soda Co. Ltd.; 1976 g) ble oppløst i rensset vann (73320 g), og laktose (18720 g)
- 20 ble dispergert deri for å gi suspensjon (I). Pioglitazon hydroklorid (6777 g), laktose (44070 g) og krysskarmellose natrium (2706 g) ble enhetlig blandet i en fluidsiktgranulator (WSG-60, POWREX CORPORATION), og blandingen ble granulert mens en sprayer en bindingsløsning (II) (27920 g), sprayet med suspensjon (I) (74130 g), og deretter tørket for å gi et granulat. En del av det oppnådde granulat ble
- 25 pulverisert med en siktemølle (P-7S, Showa Chemical Machinery) og en 1,5 mmφ hullsikt for å gi et oppmalt granulat. Til en del (66050 g) av det oppnådde oppmalte granulat ble det tilsatt krysskarmellose natrium (2075 g) og magnesiumstearat (273,6 g), og de ble blandet i en trommelblander (TM-400S, Showa Chemical Machinery) for å gi granulat (II).

(3) Granulat (I) (100 mg) og granulater (II) (180 mg) ble formet til et flerlag ved en roterende tabletteringsmaskin (AQUA 08242L2JI, Kikusui Seisakusho) ved anvendelse av en 8,5 mmφ stanse for å gi en glatt tablett.

- 5 (4) Hydroksypropylmetylcellulose (TC-5 RW, Shin-Etsu Chemical Co. Ltd.; 1365 g) og talkum (210 g) ble dispergert i renset vann (12250 g) for å gi dispersjon (I). Titandioksid (157,5 g) og gult jern(III)oksid (17,5 g) ble dispergert i renset vann (2625 g) for å gi dispersjon (II). Dispersjon (II) og renset vann (875 g) ble tilsatt til dispersjon (I), og de ble blandet ved omrøring i en rører (LR400D, Yamato Scientific Co. Ltd.) for
10 å gi beleggingsløsning (I). Beleggingsløsningen (I) ble sprayet i en beleggingsmaskin (HCF(S)-100N, Freund Corporation) på den glatte tablett oppnådd i (3) inntil vekten av den glatte tablett øket med 10 mg per ene tablett for å gi flerlagstablett (I).

- (5) Makrogol 6000 (90 g) ble oppløst i renset vann (1710 g) for å gi beleggingsløsning
15 (II). Beleggingsløsningen (II) ble sprayet i en beleggingsmaskin (HCF(S)-100N, Freund Corporation) på flerlagstablett (I) oppnådd i (4) inntil vekten av flerlagstablett øket med 0,15 mg per ene tablett for å gi flerlagstablett (A) inneholdende forbindelse (I) (25 mg) og pioglitazon (15 mg) per ene tablett.

20 Tabell 13

	komponent	formuleringsmengde
lag som inneholder forbindelse (I)	forbindelse (IA)	34 mg
	mannitol	41,5 mg
	mikrokrystallisk cellulose	15 mg
	hydroksypropylcellulose	2,5 mg
	krysskarmellose natrium	6 mg
	magnesiumstearat	1 mg
lag som inneholder pioglitazon	pioglitazon hydroklorid	16,53 mg
	laktose	143,49 mg
	hydroksypropylcellulose	7,2 mg
	krysskarmellose natrium	12,06 mg
	magnesiumstearat	0,72 mg
filmbelegg	hydroksypropylmetylcellulose	7,8 mg
	talkum	1,2 mg
	titandioksid	0,9 mg
	gult jern(III)oksid	0,1 mg

	makrogol 6000	0,15 mg
--	---------------	---------

Eksempel 14

Ifølge formuleringen vist i tabell 14, ble flerlagstablett (A) ifølge foreliggende oppfinnelse fremstilt.

- 5 (1) Hydroksypropylcellulose (grad L, Nippon Soda Co. Ltd.; 2250 g) ble oppløst i renset vann (35250 g) for å gi en bindingsløsning (I). Forbindelse (IA) (benzoat av forbindelse (I); 26520 g), mannitol (32370 g) og mikrokrystallinsk cellulose (3900 g) ble enhetlig blandet i en fluidsiktgranulator (WSG-60, POWREX CORPORATION), og blandingen ble granulert mens en sprayer en bindingsløsning (I) (32500 g) og tørket
- 10 for å gi et granulat. En del av det oppnådde granulat ble pulverisert med en siktemølle (P-7S, Showa Chemical Machinery) og en 1,5 mmφ hullsikt for å gi et oppmalt granulat. Til en del (60180 g) av det oppnådde oppmalte granulat ble det tilsatt mikrokrystallinsk cellulose (7250 g), krysskarmellose natrium (4350 g) og magnesiumstearat (725 g), og blandingen ble blandet i en trommelblander (TM-400S, Showa Chemical Machinery)
- 15 for å gi granulat (I).

- (2) Hydroksypropylcellulose (grad L, Nippon Soda Co. Ltd.; 1802 g) ble oppløst i renset vann (34290 g) for å gi en bindingsløsning (II). Hydroksypropylcellulose (grad L, Nippon Soda Co. Ltd.; 1976 g) ble oppløst i renset vann (73320 g), og laktose (18720 g)
- 20 ble dispergert deri for å gi suspensjon (I). Pioglitazon hydroklorid (13550 g), laktose (37290 g) og krysskarmellose natrium (2706 g) ble enhetlig blandet i en fluidsiktgranulator (WSG-60, POWREX CORPORATION), og blandingen ble granulert mens en sprayer en bindingsløsning (II) (27920 g), sprayet med suspensjon (I) (74130 g), og deretter tørket for å gi et granulat. En del av det oppnådde granulat ble
- 25 pulverisert med en siktemølle (P-7S, Showa Chemical Machinery) og en 1,5 mmφ hullsikt for å gi et oppmalt granulat. Til en del (66050 g) av det oppnådde oppmalte granulat ble det tilsatt krysskarmellose natrium (2075 g) og magnesiumstearat (273,6 g), og de ble blandet i en trommelblander (TM-400S, Showa Chemical Machinery) for å gi granulat (II).

30

- (3) Granulat (I) (100 mg) og granulat (II) (180 mg) ble formet til et flerlag ved en roterende tabletteringsmaskin (AQUA 08242L2JI, Kikusui Seisakusho) ved anvendelse av en 8,5 mmφ stanse for å gi en glatt tablett.

- 35 (4) Hydroksypropylmetylcellulose (TC-5 RW, Shin-Etsu Chemical Co. Ltd.; 1365 g) og talkum (210 g) ble dispergert i renset vann (12250 g) for å gi dispersjon (I).

Titandioksid (157,5 g), gult jern(III)oksid (12,25 g) og rødt jern(III)oksid (5,25 g) ble dispergert i rensset vann (2625 g) for å gi dispersjon (II). Dispersjon (II) og rensset vann (875 g) ble tilsatt til dispersjon (I), og de ble blandet ved omrøring i en rører (LR400D, Yamato Scientific Co. Ltd.) for å gi beleggingsløsning (I). Beleggingsløsningen (I) ble
 5 sprayet i en beleggingsmaskin (HCF(S)-100N, Freund Corporation) på den glatte tabletten oppnådd i (3) inntil vekten av den glatte tabletten øket med 10 mg per ene tablett for å gi flerlagstablett (I).

(5) Makrogol 6000 (90 g) ble oppløst i rensset vann (1710 g) for å gi beleggingsløsning
 10 (II). Beleggingsløsningen (II) ble sprayet i en beleggingsmaskin (HCF(S)-100N, Freund Corporation) på flerlagstabletten (I) oppnådd i (4) inntil vekten av flerlagstabletten øket med 0,15 mg per ene tablett for å gi flerlagstablett (A) inneholdende forbindelse (I) (25 mg) og pioglitazon (30 mg) per ene tablett.

15 Tabell 14

	komponent	formuleringsmengde
lag som inneholder forbindelse (I)	forbindelse (IA)	34 mg
	mannitol	41,5 mg
	mikrokrystallisk cellulose	15 mg
	hydroksypropylcellulose	2,5 mg
	krysskarmellose natrium	6 mg
	magnesiumstearat	1 mg
lag som inneholder pioglitazon	pioglitazon hydroklorid	33,06 mg
	laktose	126,96 mg
	hydroksypropylcellulose	7,2 mg
	krysskarmellose natrium	12,06 mg
	magnesiumstearat	0,72 mg
filmbelegg	hydroksypropylmetylcellulose	7,8 mg
	talkum	1,2 mg
	titandioksid	0,9 mg
	gult jern(III)oksid	0,07 mg
	rødt jern(III)oksid	0,03 mg
	makrogol 6000	0,15 mg

Eksempel 15

Ifølge formuleringen vist i tabell 15, ble flerlagstablett (A) ifølge foreliggende oppfinnelse fremstilt.

- (1) Hydroksypropylcellulose (grad L, Nippon Soda Co. Ltd.; 2250 g) ble oppløst i rensset vann (35250 g) for å gi en bindingsløsning (I). Forbindelse (IA) (benzoat av forbindelse (I); 26520 g), mannitol (32370 g) og krystallinsk cellulose (3900 g) ble
 5 enhetlig blandet i en fluidsijktgranulator (WSG-60, POWREX CORPORATION), og blandingen ble granulert mens en sprayer en bindingsløsning (I) (32500 g) og tørket for å gi et granulater. En del av det oppnådde granulater ble pulverisert med en siktemølle (P-7S, Showa Chemical Machinery) og en 1,5 mmφ hullsikt for å gi et oppmalt granulater.

10 Til en del (60180 g) av det oppnådde oppmalte granulater ble det tilsatt krystallinsk cellulose (7250 g), krysskarmellose natrium (4350 g) og magnesiumstearat (725 g), og blandingen ble blandet i en trommelblander (TM-400S, Showa Chemical Machinery) for å gi granulater (I).
- 15 (2) Hydroksypropylcellulose (grad L, Nippon Soda Co. Ltd.; 1802 g) ble oppløst i rensset vann (34290 g) for å gi en bindingsløsning (II). Hydroksypropylcellulose (grad L, Nippon Soda Co. Ltd.; 1976 g) ble oppløst i rensset vann (73320 g), og laktose (18720 g) ble dispergert deri for å gi suspensjon (I). Pioglitazon hydroklorid (20330 g), laktose (30520 g) og krysskarmellose natrium (2706 g) ble enhetlig blandet i en
 20 fluidsijktgranulator (WSG-60, POWREX CORPORATION), og blandingen ble granulert mens en sprayer en bindingsløsning (II) (27920 g), sprayet med suspensjon (I) (74130 g), og deretter tørket for å gi et granulater. En del av det oppnådde granulater ble pulverisert med en siktemølle (P-7S, Showa Chemical Machinery) og en 1,5 mmφ hullsikt for å gi et oppmalt granulater. Til en del (66050 g) av det oppnådde oppmalte
 25 granulater ble det tilsatt krysskarmellose natrium (2075 g) og magnesiumstearat (273,6 g), og de ble blandet i en trommelblander (TM-400S, Showa Chemical Machinery) for å gi granulater (II).
- (3) Granulater (I) (100 mg) og granulater (II) (180 mg) ble formet til et flerlag ved en
 30 roterende tabletteringsmaskin (AQUA 08242L2JI, Kikusui Seisakusho) ved anvendelse av en 8,5 mmφ stanse for å gi en glatt tablett.
- (4) Hydroksypropylmetylcellulose (TC-5 RW, Shin-Etsu Chemical Co. Ltd.; 1365 g) og talkum (210 g) ble dispergert i rensset vann (12250 g) for å gi dispersjon (I).
 35 Titandioksid (122,5 g) og rødt jern(III)oksid (52,5 g) ble dispergert i rensset vann (2625 g) for å gi dispersjon (II). Dispersjon (II) og rensset vann (875 g) ble tilsatt til dispersjon (I), og de ble blandet ved omrøring i en rører (LR400D, Yamato Scientific Co. Ltd.) for

å gi beleggingsløsning (I). Beleggingsløsningen (I) ble sprayet i en beleggingsmaskin (HCF(S)-100N, Freund Corporation) på den glatte tablett oppnådd i (3) inntil vekten av den glatte tablett øket med 10 mg per ene tablett for å gi flerlagstablett (I).

- 5 (5) Makrogol 6000 (90 g) ble oppløst i renset vann (1710 g) for å gi beleggingsløsning (II). Beleggingsløsningen (II) ble sprayet i en beleggingsmaskin (HCF(S)-100N, Freund Corporation) på flerlagstabletten (I) oppnådd i (4) inntil vekten av flerlagstabletten øket med 0,15 mg per ene tablett for å gi flerlagstablett (A) inneholdende forbindelse (I) (25 mg) og pioglitazon (45 mg) per ene tablett.

10

Tabell 15

	komponent	formuleringsmengde
lag som inneholder forbindelse (I)	forbindelse (IA)	34 mg
	mannitol	41,5 mg
	mikrokrystallisk cellulose	15 mg
	hydroksypropylcellulose	2,5 mg
	krysskarmellose natrium	6 mg
	magnesiumstearat	1 mg
lag som inneholder pioglitazon	pioglitazon hydroklorid	49,59 mg
	laktose	110,43 mg
	hydroksypropylcellulose	7,2 mg
	krysskarmellose natrium	12,06 mg
	magnesiumstearat	0,72 mg
filmbelegg	hydroksypropylmetylcellulose	7,8 mg
	talkum	1,2 mg
	titandioksid	0,7 mg
	rødt jern(III)oksid	0,3 mg
	makrogol 6000	0,15 mg

Eksempel 16

- Ifølge formuleringen vist i tabell 16, ble den belagte tablett (A) ifølge foreliggende oppfinnelse fremstilt.

15

(1) Hydroksypropylcellulose (grad L, Nippon Soda Co. Ltd.; 2460 g) ble oppløst i renset vann (38540 g) for å gi en bindingsløsning (I). Forbindelse (IA) (3740 g), mannitol (54340 g) og mikrokrystallinsk cellulose (3850 g) ble enhetlig blandet i en fluidsiktgranulator (WSG-60, POWREX CORPORATION), og blandingen ble

granulert mens en sprayer en bindingsløsning (I) (33000 g) og tørket for å gi et granulat. En del av det oppnådde granulat ble pulverisert med en siktemølle (P-7S, Showa Chemical Machinery) og en 1,5 mmφ hullsikt for å gi et oppmalt granulat. Til en del (60130 g) av det oppnådde oppmalte granulat ble det tilsatt mikrokrySTALLINSK cellulose (7245 g), krysskarmellose natrium (4347 g) og magnesiumstearat (724,5 g), og de ble blandet i en trommelblander (TM-400S, Showa Chemical Machinery) for å gi granulater. De oppnådde granulene ble tablettet ved en roterende tabletteringsmaskin (AQUARIUS 0836SS2JII, Kikusui Seisakusho) ved anvendelse av en 9,5 mmφ stanse ved en vekt på 350 mg for å gi glatt tablett inneholdende forbindelse (I) (12,5 mg) per ene tablett.

(2) Hydroksypropylmetylcellulose (TC-5 EW, Shin-Etsu Chemical Co. Ltd.; 5805 g) og talkum (645,0 g) ble oppløst eller suspendert i renset vann (36550 g) for å gi beleggingsløsning (I). Beleggingsløsningen (I) ble sprayet i en beleggingsmaskin (DRC-1200DS, POWREX CORPORATION) på den glatte tabletten oppnådd i (1) inntil vekten av den glatte tabletten øket med 15 mg per ene tablett for å gi belagt tablett (I).

(3) Pioglitazon hydroklorid (5290 g), hydroksypropylcellulose (grad SL-T, Nippon Soda Co. Ltd.; 480,0 g) og mannitol (17270 g) ble oppløst eller suspendert i renset vann (136000 g) for å gi beleggingsløsning (II). Beleggingsløsningen (II) ble sprayet i en beleggingsmaskin (DRC-1200DS, POWREX CORPORATION) på den belagte tabletten (I) oppnådd i (2) inntil vekten av den belagte tabletten øket med 75 mg per ene tablett for å gi belagt tablett (II).

(4) Hydroksypropylmetylcellulose (HPMC) (TC-5 EW, Shin-Etsu Chemical Co. Ltd.; 5760 g) og makrogol 6000 (1152 g) ble oppløst i renset vann (35200 g) for å gi HPMC løsning (I). Titandioksid (745,0 g) og gult jern(III)oksid (23,04 g) ble dispergert i renset vann (8320 g) for å gi dispersjon (I). Dispersjon (I) ble tilsatt til HPMC løsningen (I), og de ble blandet ved omrøring i en rører (MXD-2302, Satake Chemical Equipment Mfg Ltd.) for å gi beleggingsløsning (III). Beleggingsløsningen (III) ble sprayet i en beleggingsmaskin (DRC-1200DS, POWREX CORPORATION) på den belagte tabletten (II) oppnådd i (3) inntil vekten av den belagte tabletten øket med 12 mg per ene tablett for å gi belagt tablett (A) inneholdende forbindelse (I) (12,5 mg) og pioglitazon (15 mg) per ene tablett.

	komponent	formuleringsmengde
glatt tablett som inneholder forbindelse (I)	forbindelse (IA)	17 mg
	mannitol	247 mg
	mikrokrySTALLISK cellulose	52,5 mg
	hydroksypropylcellulose	9 mg
	krysskarmellose natrium	21 mg
	magnesiumstearat	3,5 mg
mellomliggende lag	hydroksypropylmetylcellulose	13,5 mg
	talkum	1,5 mg
lag som inneholder pioglitazon	pioglitazon hydroklorid	16,53 mg
	mannitol	56,97 mg
	hydroksypropylcellulose	1,5 mg
filmbelegg	hydroksypropylmetylcellulose	9 mg
	makrogol 6000	1,8 mg
	titandioksid	1,164 mg
	gult jern(III)oksid	0,036 mg

Eksempel 17

Ved anvendelse av en fremgangsmåte lignende den for Eksempel 16, og ifølge formuleringen i Tabell 17, kan belagt tablett (A) inneholdende forbindelse (I) (25 mg) og pioglitazon (15 mg) per ene tablett oppnås.

Tabell 17

	komponent	formuleringsmengde
glatt tablett som inneholder forbindelse (I)	forbindelse (IA)	34 mg
	mannitol	230 mg
	mikrokrySTALLISK cellulose	52,5 mg
	hydroksypropylcellulose	9 mg
	krysskarmellose natrium	21 mg
	magnesiumstearat	3,5 mg
mellomliggende lag	hydroksypropylmetylcellulose	13,5 mg
	talkum	1,5 mg
lag som inneholder pioglitazon	pioglitazon hydroklorid	16,53 mg
	mannitol	56,97 mg
	hydroksypropylcellulose	1,5 mg
filmbelegg	hydroksypropylmetylcellulose	9 mg

	makrogol 6000	1,8	mg
	titandioksid	1,08	mg
	gult jern(III)oksid	0,12	mg

Eksempel 18

Ifølge formuleringen vist i tabell 18, ble den belagte tabletten (A) ifølge foreliggende oppfinnelse fremstilt.

- 5 (1) Hydroksypropylcellulose (grad L, Nippon Soda Co. Ltd.; 2460 g) ble oppløst i renset vann (38540 g) for å gi en bindingsløsning (I). Forbindelse (IA) (7480 g), mannitol (50600 g) og mikrokrySTALLinsk cellulose (3850 g) ble enhetlig blandet i en fluidsiktgranulator (WSG-60, POWREX CORPORATION), og blandingen ble granulert mens en sprayer en bindingsløsning (I) (33000 g) og tørket for å gi et granulat.
- 10 En del av det oppnådde granulat ble pulverisert med en siktemølle (P-7S, Showa Chemical Machinery) og en 1,5 mmφ hullsikt for å gi et oppmalt granulat. Til en del (60130 g) av det oppnådde oppmalte granulat ble det tilsatt mikrokrySTALLinsk cellulose (7245 g), krysskarmellose natrium (4347 g) og magnesiumstearat (724,5 g), og de ble blandet i en trommelblander (TM-400S, Showa Chemical Machinery) for å gi
- 15 granulater. De oppnådde granulene ble tablettet ved en roterende tabletteringsmaskin (AQUARIUS 0836SS2JII, Kikusui Seisakusho) ved anvendelse av en 9,5 mmφ stanse ved en vekt på 350 mg for å gi glatt tablett inneholdende forbindelse (I) (25 mg) per ene tablett.
- 20 (2) Hydroksypropylmetylcellulose (TC-5 EW, Shin-Etsu Chemical Co. Ltd.; 5805 g) og talkum (645,0 g) ble oppløst eller suspendert i renset vann (36550 g) for å gi beleggingsløsning (I). Beleggingsløsningen (I) ble sprayet i en beleggingsmaskin (DRC-1200DS, POWREX CORPORATION) på den glatte tabletten oppnådd i (1) inntil vekten av den glatte tabletten øket med 15 mg per ene tablett for å gi belagt tablett
- 25 (I).
- (3) Pioglitazon hydroklorid (12950 g), hydroksypropylcellulose (grad SL-T, Nippon Soda Co. Ltd.; 1175 g) og mannitol (42790 g) ble oppløst eller suspendert i renset vann (235000 g) for å gi beleggingsløsning (II). Beleggingsløsningen (II) ble sprayet i en
- 30 beleggingsmaskin (DRC-1200DS, POWREX CORPORATION) på den belagte tabletten (I) oppnådd i (2) inntil vekten av den belagte tabletten øket med 225 mg per ene tablett for å gi belagt tablett (II).

(4) Hydroksypropylmetylcellulose (HPMC) (TC-5 EW, Shin-Etsu Chemical Co. Ltd.; 5940 g) og makrogol 6000 (1188 g) ble oppløst i renset vann (36080 g) for å gi HPMC løsning (I). Titandioksid (554,4 g) og rødt jern(III)oksid (237,6 g) ble dispergert i renset vann (8800 g) for å gi dispersjon (I). Dispersjon (I) ble tilsatt til HPMC løsningen (I),
 5 og de ble blandet ved omrøring i en rører (MXD-2302, Satake Chemical Equipment Mfg Ltd.) for å gi beleggingsløsning (III). Beleggingsløsningen (III) ble sprayet i en beleggingsmaskin (DRC-1200DS, POWREX CORPORATION) på den belagte tabletten (II) oppnådd i (3) inntil vekten av den belagte tabletten øket med 18 mg per ene tablett for å gi belagt tablett (A) inneholdende forbindelse (I) (25 mg) og pioglitazon
 10 (45 mg) per ene tablett.

Tabell 18

	komponent	formuleringsmengde
glatt tablett som inneholder forbindelse (I)	forbindelse (IA)	34 mg
	mannitol	230 mg
	mikrokrystallisk cellulose	52,5 mg
	hydroksypropylcellulose	9 mg
	krysskarmellose natrium	21 mg
	magnesiumstearat	3,5 mg
mellomliggende lag	hydroksypropylmetylcellulose	13,5 mg
	talkum	1,5 mg
lag som inneholder pioglitazon	pioglitazon hydroklorid	49,59 mg
	mannitol	170,91 mg
	hydroksypropylcellulose	4,5 mg
filmbelegg	hydroksypropylmetylcellulose	13,5 mg
	makrogol 6000	2,7 mg
	titandioksid	1,26 mg
	rødt jern(III)oksid	0,54 mg

Eksempel 19

15 Ved anvendelse av en fremgangsmåte lignende den for Eksempel 18 og ifølge formuleringen i Tabell 19, kan belagt tablett (A) inneholdende forbindelse (I) (12,5 mg) og pioglitazon (45 mg) per ene tablett oppnås.

Tabell 19

	komponent	formuleringsmengde
--	-----------	--------------------

glatt tablett som inneholder forbindelse (I)	forbindelse (IA)	17	mg
	mannitol	247	mg
	mikrokrySTALLISK cellulose	52,5	mg
	hydroksypropylcellulose	9	mg
	krysskarmellose natrium	21	mg
	magnesiumstearat	3,5	mg
mellomliggende lag	hydroksypropylmetylcellulose	13,5	mg
	talkum	1,5	mg
lag som inneholder pioglitazon	pioglitazon hydroklorid	49,59	mg
	mannitol	170,91	mg
	hydroksypropylcellulose	4,5	mg
filmbelegg	hydroksypropylmetylcellulose	13,5	mg
	makrogol 6000	2,7	mg
	titandioksid	1,62	mg
	rødt jern(III)oksid	0,18	mg

Sammenligningseksempel 1

Forbindelse (IA) (50 mg) ble veid.

5 Sammenligningseksempel 2

Forbindelse (IA) (800 mg) og pioglitazon hydroklorid (793,44 mg) ble enhetlig blandet med en støter i en morter for å gi en blanding forbindelse (IA)/pioglitazon hydroklorid (1:1).

10 Sammenligningseksempel 3

Forbindelse (IA) (1200 mg) og laktose (6000 mg) ble enhetlig blandet med en støter i en morter for å gi en blanding forbindelse (IA)/laktose (1:5).

Sammenligningseksempel 4

- 15 Ifølge formuleringen vist i tabell 20, ble en enkeltlagstablett (A) inneholdende forbindelse (I) og pioglitazon fremstilt.

- 20 Hydroksypropylcellulose (grad L, Nippon Soda Co. Ltd.; 13,2 g) ble oppløst i renset vann (206,8 g) for å gi en bindingsløsning (I). Forbindelse (IA) (109,1 g), pioglitazon hydroklorid (149,6 g), laktose (169,4 g) og mikrokrySTALLinsk cellulose (52,8 g) ble enhetlig blandet i en fluidsiktgranulator (LAB-1, POWREX CORPORATION), og blandingen ble granulert mens en sprayer en bindingsløsning (I) og tørket for å gi et

granulat. En del av det oppnådde granulat ble pulverisert med en siktemølle (P-3, Showa Chemical Machinery) og en 1,5 mmφ hullsikt for å gi et oppmalt granulat. Til en del (449,2 g) av det oppnådde oppmalte granulat ble det tilsatt krysskarmellose natrium (28,8 g) og magnesiumstearat (2 g), og de ble blandet i en trommelblander (TM-15, Showa Chemical Machinery) for å gi granulater. De oppnådde granulene ble tablettet ved en roterende tabletteringsmaskin (Correct 19K, Kikusui Seisakusho) ved anvendelse av en 8,5 mmφ stanse ved en vekt på 240 mg for å gi enkeltlagstablett (A) inneholdende forbindelse (I) (50 mg) og pioglitazon (45 mg) per ene tablett.

10 Tabell 20

Komponent	formuleringsmengde	
forbindelse (IA)	68	mg
pioglitazon hydroklorid	49,59	mg
laktose	77,01	mg
mikrokrystallinsk cellulose	24	mg
hydroksypropylcellulose	6	mg
krysskarmellose natrium	14,4	mg
magnesiumstearat	1	mg

Sammenligningseksempel 5

Ifølge formuleringen vist i tabell 21 og ved en fremgangsmåte lignende den i Sammenligningseksempel 4 unntatt at mannitol ble brukt som en eksipiens, ble en enkeltlagstablett (B) inneholdende forbindelse (I) (50 mg) og pioglitazon (45 mg) per 25 ene tablett fremstilt.

Tabell 21

Komponent	formuleringsmengde	
forbindelse (IA)	68	mg
pioglitazon hydroklorid	49,59	mg
mannitol	75,61	mg
mikrokrystallinsk cellulose	24	mg
hydroksypropylcellulose	6	mg
krysskarmellose natrium	14,4	mg
magnesiumstearat	2,4	mg

20 Eksperimentelt eksempel 1

Forbindelse (IA) (50 mg) ifølge Sammenligningseksempel 1, blandingen (99,59 mg) av Sammenligningseksempel 2, og tabletter ifølge Eksempel 1 og Eksempel 2 ble oppbevart i glassflasker ved 40°C, 75 % RH med åpent lokk eller ved 60°C med lukket lokk og mengden benzosyre som er igjen som forbindelse (IA) ble målt for å evaluere den kjemiske stabiliteten. Resultatene er vist i tabell 22.

Tabell 22

	Betingelser	Resterende benzosyre
Sammenlignings- eksempel 1	Innledende	99,8 %
	40°C, 75 % RH, åpent flaske, 2 ukers lagring produkt	99,2 %
	60°C, lukket flaske, 2 ukers lagring produkt	99,0 %
Sammenlignings- eksempel 2	Innledende	101,0 %
	40°C, 75 % RH, åpent flaske, 2 ukers lagring produkt	89,4 %
	60°C, lukket flaske, 2 ukers lagring produkt	80,0 %
Eksempel 1	Innledende	99,3 %
	40°C, 75 % RH, 1 måned lagring produkt	99,0 %
	60°C, lukket flaske, 1 måned lagring produkt	99,3 %
Eksempel 2	Innledende	99,2 %
	40°C, 75 % RH, 1 måned lagring produkt	100,9 %
	60°C, lukket flaske, 1 måned lagring produkt	100,9 %

Som vist i tabell 22, har det blitt vist at tablettene ifølge foreliggende oppfinnelse er overlegen i den kjemiske stabilitet.

Ekspérimentelt eksempel 2

Blanding (408 mg) ifølge Sammenligningseksempel 3, og tabletter ifølge Sammenligningseksempel 4, Eksempel 1 og Eksempel 2 ble hver oppbevart i en glassflaske ved 60°C med lukket lokk, og mengden av alle relaterte substanser avledet

fra forbindelse (I) (desmetylform, dibenzylform, dimer og lignende av forbindelse (I)) ble målt. Resultatene er vist i tabell 23.

Tabell 23

	Betingelser	Alle relaterte substanser avledet fra forbindelse (I)
Sammenlignings-eksempel 3	Innledende	0,15 %
	60°C, lukket flaske, 2 ukers lagring produkt	0,58 %
Sammenlignings-eksempel 4	Innledende	0,16 %
	60°C, lukket flaske, 2 ukers lagring produkt	1,15 %
Eksempel 1	Innledende	< 0,04 %
	60°C, lukket flaske, 1 måned lagring produkt	< 0,04 %
Eksempel 2	Innledende	< 0,04 %
	60°C, lukket flaske, 1 måned lagring produkt	0,20 %

5

Som vist i tabell 23, har det blitt vist at tablettene ifølge foreliggende oppfinnelse er overlegen i den kjemiske stabilitet.

Eksperimentelt eksempel 3

10 Oppløsningssegenskapen for pioglitazon hydroklorid i tablettene ifølge Sammenligningseksempel 5, Eksempel 1, Eksempel 2 og Eksempel 3 ble evaluert ved skovlmetoden (50 rpm) ved anvendelse av 0,3 M saltsyre-kaliumklorid buffer (37°C, pH 2,0, 900 ml). Resultatene er vist i tabell 24. I tabellen, viser hver verdi en

15

Tabell 24

		10 min	15 min	20 min	30 min
Sammenlignings-eksempel 5	Innledende	87,6	95,4	96,7	99,0
	40°C lukket flaske 1 måned	60,2	70,3	77,8	87,2
Eksempel 1	Innledende	98,4	101,5	102,7	103,8

	40°C lukket flaske 1 måned	95,8	100,5	102,3	103,8
Eksempel 2	Innledende	83,6	101,0	103,8	104,0
	40°C lukket flaske 1 måned	84,0	98,4	103,3	104,5
Eksempel 3	Innledende	51,9	92,1	96,4	99,1
	40°C lukket flaske 1 måned	58,3	94,3	96,8	98,8

Som vist i tabell 24, har det blitt vist at tablettene ifølge foreliggende oppfinnelse er overlegen i oppløsningsegenskapen pioglitazon både før og etter lagring.

5 Eksperimentelt eksempel 4

Oppløsningsegenskapen for forbindelse (I) i tablettene ifølge eksempel 1, Eksempel 2 og Eksempel 3 ble evaluert ved skovlmetoden (50 rpm) ved anvendelse av 0,3 M saltsyre-kaliumklorid buffer (37°C, pH 2,0, 900 ml). Resultatene er vist i tabell 25. I tabellen, viser hver verdi en gjennomsnittsverdi for oppløsningshastigheten av 3

10 tabletter.

Tabell 25

		10 min	15 min	20 min	30 min
Eksempel 1	Innledende	98,4	98,7	98,8	98,9
	40°C lukket flaske 1 måned	102,3	102,4	102,5	102,6
Eksempel 2	Innledende	85,5	100,8	101,3	101,4
	40°C lukket flaske 1 måned	79,3	99,1	99,8	100,6
Eksempel 3	Innledende	81,8	92,2	97,3	99,5
	40°C lukket flaske 1 måned	87,3	94,4	97,7	99,6

15 Som vist i tabell 25, har det blitt vist at tablettene ifølge foreliggende oppfinnelse er overlegen i oppløsningsegenskapen av forbindelse (I) både før og etter lagring.

INDUSTRIELL ANVENDBARHET

Det faste preparatet ifølge foreliggende oppfinnelse er nyttig som et terapeutisk legemiddel for diabetes og lignende og har samtidig overlegen oppløsningsegenskap, kjemisk stabilitet og oppløsningsstabilitet.

5 Denne søknaden er basert på søknad nr. 2007-023594 levert i Japan.

P a t e n t k r a v

1. Fast preparat omfattende de følgende første og andre deler:
 - 10 (1) den første delen omfattende 2-[[6-[(3R)-3-amino-1-piperidiny]-3,4-dihydro-3-metyl-2,4-dio-1(2H)-pyrimidinyl]metyl]-benzonitril eller et salt derav og, som den første eksipiensen, sukker eller sukkeralkohol; og
 - (2) den andre delen omfattende pioglitazon eller et salt derav og, som den andre eksipiensen, sukker eller sukkeralkohol.
- 15 2. Fast preparat ifølge krav 1, hvori sukkeret eller sukkeralkoholen er laktose, sukrose, erytritol eller mannitol.
3. Fast preparat ifølge krav 2, hvori de første og andre eksipienser er mannitol.
- 20 4. Fast preparat ifølge krav 3, som er en belagt tablett omfattende en indre kjerne laget av den første delen, og et ytre lag laget av den andre delen.
5. Fast preparat ifølge krav 2,
 - 25 hvori den første eksipiensen er mannitol og den andre eksipiensen er laktose.
6. Fast preparat ifølge krav 5, som er en belagt tablett omfattende en indre kjerne laget av den andre delen, og et ytre lag laget av den første delen.
- 30 7. Fast preparat ifølge krav 5, som er en flerlagstablett omfattende det første laget fremstilt fra den første delen, og det andre laget fremstilt fra den andre delen.