

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 388 613**

51 Int. Cl.:
A61K 31/4709 (2006.01)
A61K 9/16 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 96 Número de solicitud europea: **06780772 .7**
96 Fecha de presentación: **28.06.2006**
97 Número de publicación de la solicitud: **1901717**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **26.03.2008**

54 Título: **Polvo oral que comprende cilostazol que puede ser disgregado en la cavidad oral**

30 Prioridad:
29.06.2005 JP 2005190156

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
16.10.2012

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
16.10.2012

73 Titular/es:
OTSUKA PHARMACEUTICAL CO., LTD.
9, Kandatsukasa-cho 2-chome Chiyoda-ku
Tokyo 101-8535, JP

72 Inventor/es:
TODA, Masafumi y
MUKAI, Tadashi

74 Agente/Representante:
Ungría López, Javier

ES 2 388 613 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

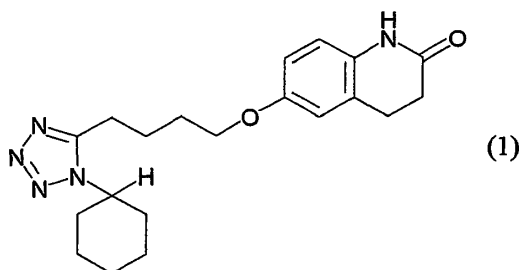
DESCRIPCIÓN

Campo Técnico

5 La presente invención se refiere a polvo oral que comprende cilostazol que puede ser disgregado en la cavidad oral.

Técnica Anterior

10 El cilostazol es 6-[4-(1-ciclohexil-1H-tetrazol-5-il)-butoxi]-3,4-dihidrocarboestirilo como se muestra en la siguiente fórmula (1), que exhibe una elevada acción inhibitoria de la agregación plaquetaria, así como acción inhibitoria de fosfodiesterasa, de la actividad antitumoral, de la acción hipotensora, de la acción antiflogística, etc., y por lo tanto se utiliza ampliamente como agente antitrombótico, fármaco mejorador de la circulación cerebral, antiflogístico, fármaco antitumoral, agente antihipertensivo, agente antiasmático, y también como inhibidor de la fosfodiesterasa. Los comprimidos de cilostazol que se denominan comprimido de Pletaal 50[®] y comprimido de Pletaal 100[®] (Otsuka Pharmaceutical Co., LTD.) ya han estado a la venta (véase el documento JP-A-56-49378). Además, los comprimidos se han aprobado adicionalmente como medicamento que tiene una indicación que impide la recaída después del tratamiento del infarto cerebral (excepto el infarto cerebral cardiogénico).



20 Se investigó el estado de uso del comprimido de Pletaal[®] (investigación de mercado entre Enero y Junio de 2001), y allí la distribución clasificada por grupos de edad mostró que los pacientes de 65 años o más ocupaban alrededor de 74% del total. De acuerdo con la distribución clasificada por grupos de edad en relación con pacientes de infarto cerebral que ha sido recientemente aplicada desde el año 2003, los pacientes de 65 años o más ocuparon alrededor de 83,6% (Tabla 1). De todos modos, parece que muchos de los pacientes a los que se administran los comprimidos de cilostazol son personas mayores.

Tabla 1. Número de pacientes de infarto cerebral clasificados por grupos de edad.

Edad	Número de pacientes de infarto cerebral
menos de 65 años de edad	174.000 (16,4%)
65 años a 75 años de edad	334.000 (31,4%)
75 años a 85 años de edad	367.000 (34,5%)
más de 85 años de edad	189.000 (17,8%)
Total	1.064.000

30 Generalmente, a medida que la persona envejece, su función de comer/tragar se reduce. En consecuencia, se ha deseado desarrollar una preparación de fármaco que sea fácil de ser ingerida por pacientes ancianos a los que se aplica el comprimido cilostazol.

35 Además, se sabe que hay algunos pacientes que sufren de disfagia entre los pacientes de infarto cerebral a los que se aplica el comprimido cilostazol. Cuando se administra un medicamento a estos pacientes, el fármaco se muele y se administra a través de gastrostomía endoscópica percutánea o alimentación por sonda en caso de trastorno grave (por ejemplo, aspiración de saliva, aspiración de alimento). Y en caso de trastorno menor o medio (aspiración de agua, aspiración ocasional), en la actualidad el medicamento se administra con algunas ideas, por ejemplo, se administra junto con gelatina, pudín, o gachas de arroz, etc., o se administra con gachas líquidas en lugar de agua. Se sabe que los pacientes que sufren de aspiración de agua o aspiración ocasional pueden tragar saliva, aunque es difícil para los pacientes beber agua.

En la Silver Science Research que ha sido patrocinada por el Ministerio Japonés de Salud y Bienestar Social desde 1988, Sugihara et al. que trabajaban en una sección de "estudio para la producción de una nueva preparación de fármaco y un nuevo paquete adecuado para su administración a los ancianos" investigaron con cuestionario qué tipo de formulación del fármaco esperarían los ancianos que se desarrollara en el futuro. En consecuencia, informaron que muchos pacientes esperaban formulaciones semisólidas tales como la jalea, el yogur, el pudín, etc.

En la investigación, además, Sugihara et al. han estado investigando formulaciones que se disuelven oralmente y formulaciones pastosas que es posible administrar por vía oral sin agua a fin de que se pueda administrar a los pacientes ancianos un fármaco de forma más adecuada y segura. En su investigación, estudiaron la dificultad para tomar una preparación de fármaco u otros puntos de investigación mediante la administración de una formulación que se disgrega oralmente sin incluir un medicamento en 128 sujetos ejemplo (promedio de sus edades: $77,4 \pm 8,5$), y la administración de una formulación pastosa sin incluir un medicamento a 73 sujetos ejemplo (promedio de sus edades: $78,4 \pm 9,1$). En consecuencia, las respuestas "fácil de tomar" y "fácil de administrar" fueron 82,2% y 75,8%, respectivamente, en el caso de la formulación que se disgrega oralmente; 60,6%, 72,1%, respectivamente, en el caso de la formulación pastosa. De esta manera, se concluye que las dos formulaciones de fármacos son fáciles de ser tomada por las personas de edad avanzada.

El documento WO 00/57881 describe un polvo de cilostazol que contiene 28% de manitol, SCS e hidroxipropil celulosa o poli(alcohol arílico) actuando como disgregante. Adicionalmente, los comprimidos o gránulos que contienen manitol se conocen del documento WO 01(39749, EP-A-1475084 y EP-A-1488811.

En virtud de la situación de que son necesarias tales diversas formulaciones, también se ha estudiado el cilostazol acerca de diversas formulaciones (véase el documento JP-A-2001-163769), además, se ha deseado desarrollar una formulación de fármaco que sea fácil tomar por muchos pacientes a los que se aplican comprimidos de cilostazol, especialmente pacientes de edad avanzada y pacientes que sufren de disfagia con el fin de hacer que el medicamento se utilice de forma adecuada.

Descripción de la invención

(Problema a ser resuelto por la invención)

De acuerdo con las necesidades mencionadas anteriormente, los autores de la presente invención trataron de producir comprimidos que comprendan de 10% en peso a 30% en peso, es decir, de 50 mg a 100 mg de cilostazol como una sola unidad de dosificación y que sean comprimidos disgregables oralmente ampliamente utilizados en la técnica. Sin embargo, aunque los comprimidos que comprenden cilostazol se produjeron como una formulación que se disgrega oralmente, los comprimidos eran difíciles de disgregar debido a la insolubilidad en agua del cilostazol, incluso utilizando azúcar o alcohol de azúcar que se utilizan generalmente en una formulación de disgregación oral y pueden promover la rápida disolución. Alternativamente, con el fin de superar la insolubilidad en agua, se incrementó la proporción del solubilizante y se disminuyó la proporción de cilostazol. Sin embargo, llegó a ser necesario producir un comprimido grande ya que la unidad de dosificación individual del cilostazol es alta. Por lo tanto, un comprimido que tiene un tamaño máximo de comprimido que se puede preparar en general, por ejemplo de 12 mm de diámetro exhibe una velocidad de disgregación lenta, escasa disgregabilidad en la cavidad oral, una sensación arenosa y una mala sensación en la cavidad oral cuando se administra.

Además, los polvos finos que comprenden cilostazol se produjeron considerando la sensación en la cavidad oral, sin embargo, no pudieron tomarse sin agua debido a una sensación arenosa o seca de los mismos en la cavidad oral.

Por lo tanto, se ha deseado desarrollar una nueva formulación de cilostazol que sea diferente de un comprimido que se disgrega oralmente y similares y que sea posible tomar sin agua, de modo que sea posible ser ingerido fácilmente por pacientes de edad avanzada cuya función para tragar esté disminuida o pacientes sufran de disfagia como una secuela de infarto cerebral.

(Medios para resolver el problema)

Los autores de la presente invención han estudiado exhaustivamente una variedad de formulaciones de preparaciones de cilostazol para alcanzar el objeto anterior, y han encontrado que una formulación en polvo del mismo donde se formula manitol podría ser una formulación disgregable oralmente. En la disgregación intrabucal del polvo, los excipientes se disgregan en la cavidad oral y, a continuación el polvo de cilostazol pasa a estar en un estado disperso. El tamaño de partícula del cilostazol es de aproximadamente $20 \mu\text{m}$, y la partícula es agradable en la cavidad oral y es fácil de tragar. Por añadidura, no fueron adecuados otros azúcares o alcoholes de azúcar excepto manitol ya que son demasiado dulces o aumentan la humedad. Además, los autores de la presente invención han estudiado exhaustivamente y han encontrado que un polvo que comprende cilostazol que comprende adicionalmente 70% en peso o más de manitol tiene una velocidad de disgregación muy rápida y una sensación muy buena en la cavidad oral. La presente invención se ha completado basándose en estos hallazgos. Por lo que saben

los autores de la presente invención, no existe un polvo farmacéutico diseñado para disgregarse en la cavidad oral y conseguir que se tome sin agua hasta el momento. Incluso si existiera tal polvo, que se cree que sería escaso.

5 Un objeto de la presente invención es proporcionar un polvo que se disgrega oralmente que comprende cilostazol que se puede disgregar en la cavidad oral y que puede ser tomado sin agua por una gran cantidad de pacientes a los que se aplica el cilostazol, especialmente pacientes de edad avanzada y pacientes que sufren de disfagia.

10 La presente invención proporciona un polvo que se disgrega oralmente que comprende cilostazol como ingrediente activo que comprende adicionalmente manitol en una cantidad de 70% en peso o más, que se puede disgregar en la cavidad oral y se puede tomar sin agua.

Además, la presente invención proporciona el polvo que se disgrega oralmente anteriormente mencionado que comprende cilostazol donde la cantidad de cilostazol es de 10% en peso a 30% en peso.

15 Además, la presente invención proporciona el polvo que se disgrega oralmente anteriormente mencionado que comprende cilostazol donde una sola unidad de dosificación de cilostazol es de 50 mg a 100 mg.

El manitol preferible es el D-manitol.

20 La sensación del polvo en la cavidad oral es especialmente preferible cuando se utiliza D-manitol derivado de almidón de maíz, es decir D-manitol cuyo material de partida es el almidón de maíz.

Además, un polvo que se disgrega oralmente que comprende cilostazol donde es adecuado un tamaño medio de partícula del manitol anteriormente mencionado de 20 micrómetros a 80 micrómetros.

25 Una realización de la presente invención incluye el polvo que se disgrega oralmente anteriormente mencionado que comprende cilostazol que comprende adicionalmente 5% en peso o menos de celulosa microcristalina.

30 El polvo anteriormente mencionado puede comprender opcionalmente uno o varios ingredientes para la preparación farmacéutica que se puede formular generalmente en una preparación farmacéutica, y los ejemplos del ingrediente incluyen excipientes, aglutinantes, lubricantes, agentes disgregantes, colorantes, aromas, edulcorantes, agentes antiapelmazantes, estabilizadores, etc.

35 Una realización de la presente invención incluye el uso del polvo que se disgrega oralmente anteriormente mencionado que comprende cilostazol y manitol para preparar un medicamento para prevenir la recaída de infarto cerebral. El cilostazol se puede preparar de acuerdo con el método expuesto, por ejemplo, en el documento JP-A-56-49378.

40 El manitol utilizado en la presente memoria puede incluir, pero no está limitado a, D-manitol: PEARLITOL 50C® (Fabricado por Roquette); D-manitol: Mannit Kyowa® (Fabricado por Kyowa Hakko Kogyo Co., Ltd.); etc.

La celulosa microcristalina utilizada en la presente memoria puede incluir, pero no está limitada a, Ceolus PH301 (fabricada por Asahikasei), etc.

45 El término "polvo que se disgrega oralmente" utilizado en la presente memoria significa un polvo en el que los excipientes se disgregan en la cavidad oral y a continuación el polvo de cilostazol pasa a estar en un estado disperso, que es agradable en la cavidad oral y es fácil de tragar.

(Efecto de la invención)

50 De acuerdo con las realizaciones mencionadas anteriormente, la presente invención proporciona una nueva formulación de cilostazol que se puede disgregar en la cavidad oral y puede ser tomada sin agua por una gran cantidad de pacientes a los que se ha aplicado el cilostazol, especialmente pacientes de edad avanzada y pacientes que sufren de disfagia.

55 En el polvo que se disgrega oralmente que comprende cilostazol de la presente invención, se formula 70% en peso o más de D-manitol, y es conveniente que el tamaño de partícula del D-manitol sea de 20 micrómetros a 80 micrómetros. Además, la sensación del polvo en la cavidad oral fue especialmente preferible cuando se utilizó D-manitol, cuyo material de partida fue almidón de maíz y la cantidad formulada de celulosa microcristalina fue de 5% en peso o menos.

60 En lo sucesivo, el polvo que se disgrega oralmente de la presente invención se explica mostrando los Ejemplos, y los resultados experimentales de la sensación en la cavidad oral utilizando el polvo anterior se explican también en comparación con la sensación de un comprimido que se disgrega oralmente correspondiente y un polvo corriente.

Ejemplo 1

5 Se cargaron 795 g de D-manitol (PEARLITOL 50C, fabricado por Roquette) y 200 g de polvo de cilostazol en un granulador vertical (VG-10, producido por Powrex corp.) y después se mezclaron. A esto se le añadieron 125 g de hidroxipropilcelulosa al 4% en peso (HPC-L, fabricada por NIPPON SODA CO., LTD.) y la mezcla se granuló. Los gránulos producidos se secaron a 70°C en un secador de tipo bandeja y luego se tamizaron a través de un tamiz de 500 micrómetros de apertura para proporcionar un polvo que contenía 20% en peso de cilostazol.

Ejemplo 2

10 De una forma similar a la descrita en el Ejemplo 1, utilizando 770 g de D-manitol (PEARLITOL 50C, fabricado por ROQUETTE), 25 g de celulosa microcristalina (Ceolus PH301, fabricada por Asahikasei) y 200 g de polvo de cilostazol, se preparó un polvo que contenía 20% en peso cilostazol.

Ejemplo 3

15 Se cargaron 766 g de D-manitol (PEARLITOL 50C, fabricado por Roquette), 25 g de celulosa microcristalina (Ceolus PH301, fabricado por AsahiKASEI) y 200 g de polvo de cilostazol en un granulador vertical (VG-10, producido por Powrex corp.) y después se mezclaron. A esto se le añadieron 125 g de hidroxipropilcelulosa al 4% en peso (HPC-L, fabricada por NIPPON SODA CO., LTD.) y la mezcla se granuló. Los gránulos producidos se secaron a 70°C en un secador de tipo bandeja y luego se tamizaron a través de un tamiz de 500 micrómetros. A esto se le añadieron 5 g de ácido silícico anhídrido ligero (ADSOLIDER 101, fabricado por Freund Industrial Co., Ltd.) como agente antiapelmazante, y la mezcla se mezcló para dar un polvo que contenía 20% en peso de cilostazol.

Ejemplo de Referencia 1

25 Se cargaron 192 g de eritritol (fabricado por Nikken Chemicals Co., Ltd.) y 100 g de almidón de maíz (almidón de maíz Nisshoku, fabricado por NIHON SHOKUKIN KAKO CO. LTD.), 8 g de hidroxipropilcelulosa (HPC-L, fabricada por NIPPON SODA CO., LTD.) y 100 g de polvo de cilostazol en un aparato de granulación/secado de lecho fluido Multiplex (MP-01, producido por Powrex corp.). La mezcla se granuló durante la pulverización de agua purificada como aglutinante y los gránulos resultantes se secaron directamente para dar el Gránulo A. Por 400 g de Gránulo A, se añadieron al Gránulo A 40 g de PVP-XL (fabricado por ISP) como agente de disgregación y 2 g de estearato de magnesio como lubricante. Y la mezcla se comprimió por medio de una máquina para formar comprimidos continua 812HUK (fabricada por Kikusui Seisakusho Ltd.) para proporcionar comprimidos que contenían 100 mg de cilostazol (con un peso de 442 mg por comprimido y que tenían 12 mm de diámetro).

Ejemplo de Referencia 2

40 Se cargaron 94 g de almidón de maíz (almidón de maíz Nisshoku, fabricado por NIHON-SHOKUKIN KAKO CO. LTD.), 6 g de hidroxipropilcelulosa (HPC-L, fabricada por NIPPON SODA CO., LTD.) y 100 g de polvo de cilostazol en un aparato de granulación/secado de lecho fluido Multiplex (MP-01, producido por Powrex corp.). La mezcla se granuló durante la pulverización de agua purificada como aglutinante y los gránulos resultantes se secaron directamente para dar el Gránulo B. Por Gránulo B, se añadió al Gránulo B 0,5% en peso de estearato de magnesio como lubricante. Y la mezcla se comprimió por medio de una máquina para formar comprimidos continua 812HUK (fabricada por Kikusui Seisakusho Ltd.) para proporcionar comprimidos que contenían 100 mg de cilostazol (con un peso de 201 mg por comprimido y que tenían 9 mm de diámetro).

Ejemplo de Referencia 3

50 Se cargaron 560 g de lactosa (fabricada por H.M.S), 300 g de almidón de maíz (almidón de maíz Nisshoku, fabricado por NIHON SHOKUHIN KAKO CO. LTD.) y 100 g de polvo de cilostazol en un aparato de granulación/secado de lecho fluido Multiplex (MP-01, producido por Powrex corp.). La mezcla se granuló durante la pulverización de hidroxipropilcelulosa al 3% en peso (HPC-L, fabricada por NIPPON SODA CO., LTD.) como aglutinante (la cantidad pulverizada de hidroxipropilcelulosa como sólido fue de 30 g). Los gránulos resultantes se secaron directamente para dar el Gránulo C. El gránulo C se tamizó a través de un tamiz con una abertura de 500 micras y a esto se le añadieron 10 g de ácido silícico anhídrido ligero (Aerosil, Nippon Aerosil) y se mezcló para dar un polvo que contenía 10% en peso de cilostazol.

Experimento 1

60 Cada una de las preparaciones de los Ejemplos 1 a 3 y los Ejemplos de Referencia 1 a 3 donde cada uno incluye 100 mg de cilostazol se puso en la boca de un sujeto y luego se disgregó sobre su lengua. Y se compararon entre sí los tiempos de disgregación obtenidos de cada ensayo. En el caso de los polvos de los Ejemplos 1 a 3 y el Ejemplo

de Referencia 3, el tiempo de disgregación se definió como el tiempo necesario hasta que el sujeto llegó a tener una sensación agradable, y la comparación se llevó a cabo con estos tiempos.

Tabla 2

Muestra	Ejemplo 1	Ejemplo 2	Ejemplo 3	Ejemplo de Referencia 1	Ejemplo de Referencia 2	Ejemplo de Referencia 3
Tiempo de disgregación	No más de 15 seg.	No más de 15 seg.	No más de 15 seg.	No menos de 1 min.	No menos de 3 minutos.	No menos de 3 minutos.
Sensación en la cavidad oral	agradable	agradable	casi agradable	arena, desagradable	arena, desagradable	arena, desagradable

5 Como se muestra en la Tabla 2, con respecto a los polvos de los Ejemplos 1 a 3, cada tiempo tomado hasta que el sujeto llegó a tener una sensación agradable fue corto, y cada sensación en la cavidad oral fue buena. Por otro lado, con respecto a los comprimidos de los Ejemplos de Referencia 1 y 2 y el polvo del Ejemplo 3, cada tiempo de disgregación fue largo, y cada sensación desagradable en la cavidad oral continuó incluso después de la disgregación.

Experimento 2

15 Cada 500 mg de los polvos de los Ejemplos 1 y 2 o 1000 mg del polvo del Ejemplo de Referencia 3 se colocaron en la boca de un sujeto y luego se disgregaron en su lengua. Y las sensaciones en la cavidad oral obtenidas de cada ensayo se compararon entre sí. La evaluación de la sensación en la cavidad oral se llevó a cabo con 10 sujetos como indicador y estuvo basada en la sensación arenosa en la cavidad oral o el sabor de la misma durante la disgregación. La sensación en la cavidad oral se evaluó como tres niveles, es decir "Bueno" significa que la sensación en la cavidad oral es buena, "No malo" significa que la sensación en la cavidad oral no es mala, y "malo" significa que la sensación en la cavidad oral es mala. Los resultados se muestran en la Tabla 3.

Tabla 3

	Bueno	No malo	Malo
Ejemplo 1	9	1	0
Ejemplo 2	8	2	0
Ejemplo de referencia 3	0	0	10

25 Como se muestra en la Tabla 3 anterior, los polvos de los Ejemplos 1 y 2 fueron agradables y las sensaciones en la cavidad oral fueron buenas. Por otro lado, con respecto al polvo del Ejemplo de Referencia 3, los sujetos tenían una sensación arenosa en la cavidad oral y las sensaciones en la cavidad oral fueron malas. De manera que se pensaba que el polvo era difícil de tragar.

30 Aplicabilidad Industrial

35 Como se mencionó anteriormente, el polvo de cilostazol de la presente invención tiene propiedades para disgregarse oralmente que no se conocían para una formulación en polvo, y se puede tomar sin agua y disgregar en la cavidad oral, lo que es conveniente para una gran cantidad de pacientes a los que se aplica cilostazol, especialmente en pacientes de edad avanzada y pacientes que sufren de disfagia, y por lo tanto, el polvo de la presente memoria se puede utilizar ampliamente en el campo farmacéutico.

REIVINDICACIONES

- 5 1. Un polvo que se disgrega oralmente que comprende cilostazol como ingrediente activo y manitol en una cantidad de 70% en peso o más.
2. El polvo de acuerdo con la reivindicación 1, donde la cantidad de la cilostazol es 10% en peso a 30% en peso.
- 10 3. El polvo de acuerdo con la reivindicación 1 o 2, donde una sola unidad de dosificación de cilostazol es de 50 mg a 100 mg.
4. El polvo de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, donde el manitol es D-manitol.
5. El polvo de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, donde el manitol se deriva de almidón de maíz.
- 15 6. El polvo de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, donde el manitol tiene un tamaño medio de partícula de 20 micrómetros a 80 micrómetros.
- 20 7. El polvo de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, que comprende adicionalmente 5% en peso o menos de celulosa microcristalina.
8. El uso del polvo de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7 para la preparación de un medicamento para prevenir la recaída del infarto cerebral.