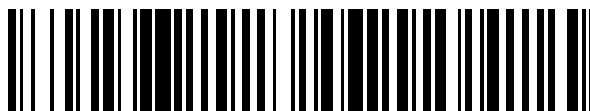


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 461 196**

51 Int. Cl.:

A61K 31/4709 (2006.01)

A61K 47/02 (2006.01)

A61K 47/12 (2006.01)

A61K 47/20 (2006.01)

A61K 9/20 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **23.05.2001 E 01932213 (0)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **12.03.2014 EP 1300160**

54 Título: **Procedimiento para estabilizar una preparación**

30 Prioridad:

24.05.2000 JP 2000152969

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:

19.05.2014

73 Titular/es:

**OTSUKA PHARMACEUTICAL CO., LTD. (100.0%)
9, KANDATSUKASA-CHO 2-CHOME
CHIYODA-KU, TOKYO 101-8535, JP**

72 Inventor/es:

**TOMOHIRA, YUSO;
MUKAI, TADASHI;
KASHIMOTO, MINORU;
NAGASAWA, MASAKAZU;
ICHIBA, TETSUROH;
KURIBAYASHI, DAISUKE;
OKA, YOSHIKAZU y
TOGUCHI, HAJIME**

74 Agente/Representante:

CURELL AGUILÁ, Mireia

ES 2 461 196 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

Procedimiento para estabilizar una preparación.

5 Campo de la invención

La presente invención se refiere a un procedimiento para estabilizar una preparación farmacéutica sólida que contiene laurilsulfato sódico.

10 Antecedentes de la técnica

El laurilsulfato sódico con frecuencia se incorpora en las preparaciones farmacéuticas sólidas debido a que presenta propiedades útiles capaces de acelerar la absorción, facilitando la dispersión, incrementar la desintegración y similares. Se describen preparaciones farmacéuticas que contienen un ingrediente activo y SLS en los documentos WO 98/00136, WO 99/30714, JP 10130142, WO 97/17951, EP 0 711 544, JP 7082126, EP 0 702 954, JP 11189546, WO 97/33567, JP 11116451, 11189531, WO 00/57881 y WO 94/02140. Sin embargo, la investigación reciente ha encontrado que una preparación farmacéutica que contiene laurilsulfato sódico adolece de desventajas con respecto a la estabilidad. Más concretamente, las preparaciones que contienen laurilsulfato sódico resultan fácilmente coloreadas de color marrón y se deterioran gradualmente con el tiempo. Además, al administrar la preparación decolorada y deteriorada que contiene laurilsulfato sódico en un paciente o en un sujeto, la preparación muestra un comportamiento no deseable, por ejemplo la sustancia farmacológica se disuelve a partir de la preparación a una velocidad más alta de la diseñada.

Sin embargo, hasta el momento no se ha propuesto ningún procedimiento para estabilizar una preparación farmacéutica que contiene laurilsulfato sódico.

Exposición de la invención

Un objetivo de la presente invención es proporcionar una preparación farmacéutica sólida que contiene laurilsulfato sódico de excelente estabilidad durante el almacenamiento y en la que se ha suprimido la decoloración y el deterioro.

Un objetivo adicional de la invención es proporcionar una preparación farmacéutica sólida que contiene laurilsulfato sódico protegida frente al cambio de sus propiedades, por ejemplo, en la que se ha impedido el cambio de la velocidad de disolución de la sustancia farmacológica a partir de la preparación.

Se ha realizado una investigación exhaustiva para desarrollar una preparación farmacéutica que, aunque contenga laurilsulfato sódico, presente una excelente estabilidad de almacenamiento, una decoloración y un deterioro suprimidos y no experimente cambios de sus propiedades, por ejemplo ningún cambio de la velocidad de disolución de la sustancia farmacológica a partir de la preparación. En consecuencia, se ha descubierto que los objetivos de la invención pueden alcanzarse mediante la incorporación en la preparación de sustancias básicas. La presente invención ha sido completada basándose en este nuevo resultado.

Según la invención se proporciona una preparación farmacéutica sólida que comprende: (1) una sustancia farmacológica, (2) laurilsulfato sódico, estearato de magnesio, y (3) citrato sódico u óxido de magnesio, en la que la sustancia farmacológica es cilostazol.

Según la invención se proporciona una preparación farmacéutica sólida que contiene laurilsulfato sódico de excelente estabilidad de almacenamiento y en la que se han suprimido la decoloración y el deterioro.

Según la invención se proporciona una preparación farmacéutica sólida que contiene laurilsulfato sódico libre de cambio de propiedades, por ejemplo libre de un cambio de la velocidad a la que se disuelve la sustancia farmacológica a partir de la preparación.

Según la invención se añaden estearato de magnesio y citrato sódico sobre óxido de magnesio como sustancias básicas a una preparación que contiene la sustancia farmacológica y laurilsulfato sódico.

La cantidad de sustancias básicas es de por lo menos 0,01% en peso, preferentemente de por lo menos 0,05% en peso, más preferentemente de por lo menos 0,3% en peso, especialmente preferentemente de por lo menos 0,5% en peso, respecto al peso de laurilsulfato sódico contenido en la preparación de la invención. Desde un punto de vista económico, la cantidad del compuesto anteriormente indicado es de hasta 2.000% en peso, preferentemente de hasta 1.500% en peso, más preferentemente de hasta 1.300% en peso, especialmente preferentemente de hasta 1.000% en peso, respecto al peso de laurilsulfato sódico presente en la preparación de la invención.

En el caso de que las sustancias básicas sean solubles en agua, pueden incorporarse en la preparación sin modificación o en forma de una solución acuosa durante el curso de producción de la preparación. Puede

incorporarse un compuesto insoluble en agua sin modificación en el procedimiento de preparación de la preparación. Con independencia de su solubilidad en agua, el tamaño de partícula del compuesto incorporado sin modificación preferentemente es tan pequeño como resulte posible.

5 La preparación farmacéutica que contiene laurilsulfato sódico según la invención puede presentar cualquiera de las formas de dosificación convencionales en la medida en que se encuentre en una forma sólida. Son ejemplos típicos de las formas de dosificación, los comprimidos, los gránulos finos, los gránulos, los polvos, las píldoras, las cápsulas, etc. La preparación de la invención puede prepararse mediante procedimientos conocidos.

10 La preparación que contiene laurilsulfato sódico según la invención puede prepararse mediante la utilización conjunta de aditivos conocidos apropiadamente seleccionados, tales como excipientes, ligantes, desintegrantes, aceleradores de la absorción, humectantes, adsorbentes, lubricantes, bases de liberación controlada, etc.

15 Entre los excipientes que deben utilizarse se incluyen un amplio abanico de excipientes conocidos utilizados habitualmente en la preparación de preparaciones farmacéuticas. Son ejemplos, lactosa, sacarosa, cloruro sódico, glucosa, urea, almidón, caolín, celulosa microcristalina, ácido silícico, manteca de cacao, aceite vegetal hidrogenado, talco, etc.

20 Entre los ligantes que deben utilizarse se incluyen un amplio abanico de ligantes conocidos utilizados habitualmente en las preparaciones farmacéuticas. Son ejemplos, agua, etanol, propanol, jarabe simple, solución de glucosa, solución de almidón, solución de gelatina, carboximetilcelulosa, shellac, metilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, polivinilpirrolidona, goma arábiga en polvo, tragacanto en polvo, etc.

25 Entre los desintegrantes que deben utilizarse se incluyen un amplio abanico de desintegradores conocidos utilizados habitualmente en las preparaciones farmacéuticas. Son ejemplos, hidroxipropilcelulosa de baja sustitución, carboximetil-almidón sódico, croscarmelosa sódica, carboximetilcelulosa, celulosa microcristalina, crospovidona, etc.

30 Los aceleradores de absorción que pueden utilizarse pueden ser aceleradores conocidos utilizados normalmente para las preparaciones farmacéuticas. Son ejemplos, las bases de amonio cuaternario, los ésteres de azúcar, etc.

Los humectantes que deben utilizarse se seleccionan de entre diversos humectantes conocidos utilizados para preparaciones farmacéuticas. Son ejemplos, glicerina, almidón, etc.

35 Entre los adsorbentes que deben utilizarse se incluyen un amplio abanico de adsorbentes conocidos utilizados en la preparación de preparaciones farmacéuticas. Son ejemplos, almidón, lactosa, caolín, bentonita, sílice coloidal, etc.

40 Entre los lubricantes que deben utilizarse se incluyen un amplio abanico de lubricantes conocidos utilizados para preparaciones farmacéuticas. Son ejemplos, estearatos tales como estearato de magnesio, estearato de aluminio, estearato de calcio y similares, talco refinado, ácido bórico en polvo, polietilenglicol, aceite hidrogenado, etc.

45 Entre las bases de liberación controlada que deben utilizarse se incluyen un amplio abanico de bases conocidas utilizadas en las preparaciones farmacéuticas. Son ejemplos, etilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, ftalato de hidroxipropilmetilcelulosa, acetato-succinato de hidroxipropilmetilcelulosa, carboximetilcelulosa, metilcelulosa, carboximetilcelulosa sódica, polivinilpirrolidona, alcohol polivinílico, dietilaminoacetato de polivinil-acetal, copolímero E metacrilato de aminoacrilo, copolímero RS metacrilato de aminoacrilo, copolímero L de ácido metacrílico, copolímero LD de ácido metacrílico, copolímero S de ácido metacrílico, copolímero de acrilato de etilo-metacrilato de metilo, etc.

50 Los componentes adicionales anteriormente mencionados pueden utilizarse solos o en combinación.

Los comprimidos pueden recubrirse de manera convencional en caso de requerirse de esta manera. Por ejemplo, el comprimido puede recubrirse con azúcar, con gelatina, con un recubrimiento entérico, con película, con una membrana semipermeable permeable a la humedad, con doble recubrimiento, con un recubrimiento multicapa, con un recubrimiento en seco, etc.

55 Pueden prepararse cápsulas mediante la mezcla de la sustancia farmacológica con los componentes anteriormente indicados para incluir la anterior en una cápsula de gelatina dura, una cápsula de gelatina blanda o similar.

60 Además, la preparación de la invención puede contener un agente colorante, conservante, aroma, agente saborizante, edulcorante y uno o más componentes farmacéuticos conocidos similares.

Mejor modo de poner en práctica la invención

Los ejemplos siguientes ilustran la presente invención con mayor detalle.

65 Los componentes utilizados en los ejemplos son los siguientes.

L-HPC: hidroxipropilcelulosa de baja sustitución (nombre comercial: LH-31, Shin-Etsu Chemical Co., Ltd.)

HPMC: hidroxipropilmetilcelulosa (nombre comercial: Metolose 90SH 4000, Shin-Etsu Chemical Co., Ltd.)

HPC-L: hidroxipropilcelulosa (nombre comercial: HPC-L, Nippon Soda Co., Ltd.)

Celulosa cristalina: Avicel PH301

Ejemplos 1 y 2 (no según la invención)

Se mezclaron cilostazol, laurilsulfato sódico (que había pasado por un tamiz con abertura de malla de 250 μm), L-HPC, HPMC y HPC-L en las cantidades (mg) mostradas posteriormente, en la Tabla 1. Mientras se añadía agua purificada a la mezcla, se granuló mediante agitación y después se secó en lecho fluido.

Se mezcló estearato de magnesio con los gránulos y se conformó la mezcla en comprimidos con un punzón de 7 mm de diámetro, proporcionando comprimidos blancos.

Ejemplo comparativo 1

Se prepararon comprimidos blancos de la misma manera que en el Ejemplo 1, con la excepción de que no se añadió estearato de magnesio adicional.

Tabla 1

| | Ejemplo 1 | Ejemplo 2 | Ejemplo 3 |
|-----------------------|-----------|-----------|-----------|
| Cilostazol | 80 | 80 | 80 |
| Laurilsulfato sódico | 15 | 15 | 15 |
| L-HPC | 20 | 20 | 20 |
| HPMC | 10 | 10 | 10 |
| HPC-L | 3 | 3 | 3 |
| Estearato de magnesio | 0,1 | 0,4 | 0 |
| Total (mg/comprimido) | 128,1 | 128,4 | 128,0 |

Ejemplo de ensayo 1

Los comprimidos preparados en los Ejemplos 1 y 2 y en el Ejemplo comparativo 1 se almacenaron durante una semana a 60°C con el fin de observar la decoloración de los comprimidos. Los comprimidos del Ejemplo comparativo 1 mostraron una decoloración marrón, mientras que los comprimidos de los Ejemplos 1 y 2 que contenían estearato de magnesio mostraban sólo una ligera decoloración marrón, indicando claramente que la decoloración había sido suprimida.

Ejemplo de ensayo 2

Respecto a los comprimidos preparados en el Ejemplo 2, se examinó la velocidad de disolución de la sustancia farmacológica (cilostazol) antes o después del almacenamiento de 1 semana a 60°C. Este ensayo se llevó a cabo mediante un método de palas (75 rpm) utilizando 720 ml de una solución acuosa de laurilsulfato sódico al 0,3% como solución de ensayo.

Los resultados demostraron que no se observaba diferencia entre las velocidades de disolución de la sustancia farmacológica antes y después del almacenamiento de 1 semana a 60°C de los comprimidos preparados en el Ejemplo 2.

Ejemplos 3 y 4 (no según la invención)

Se mezclaron cilostazol, laurilsulfato sódico (que había pasado por un tamiz con abertura de malla de 250 μm), L-HPC, HPMC y HPC-L en las cantidades (mg) mostradas a continuación, en la Tabla 2. Mientras se añadía agua purificada a la mezcla, se granuló mediante agitación y después se secó en lecho fluido.

Como procedimiento separado, se mezcló estearato de magnesio con laurilsulfato sódico (que había pasado por un tamiz con abertura de malla de 500 μm), proporcionando gránulos.

Se mezclaron los dos tipos de gránulos en las cantidades mostradas en la Tabla 2 y se conformó la mezcla en comprimidos con un punzón de 7 mm de diámetro, proporcionando comprimidos blancos.

Ejemplos 5 y 6

Se mezclaron cilostazol, laurilsulfato sódico (que había pasado por un tamiz con abertura de malla de 250 μm), L-HPC, HPMC y HPC-L en las cantidades (mg) mostradas a continuación, en la Tabla 2. Mientras se añadía una

solución acuosa de citrato sódico a la mezcla, se granuló mediante agitación y se secó en lecho fluido.

Como procedimiento separado, se mezcló estearato de magnesio con laurilsulfato sódico (que había pasado por un tamiz con abertura de malla de 500 µm), proporcionando gránulos.

Se mezclaron los dos tipos de gránulos en las cantidades mostradas en la Tabla 2 y se conformó la mezcla en comprimidos con un punzón de 7 mm de diámetro, proporcionando comprimidos blancos.

Tabla 2

| | Ejemplo 3 | Ejemplo 4 | Ejemplo 5 | Ejemplo 6 |
|-----------------------|-----------|-----------|-----------|-----------|
| Cilostazol | 80 | 80 | 80 | 80 |
| Laurilsulfato sódico | 4 | 8 | 4 | 4 |
| L-HPC | 20 | 20 | 20 | 20 |
| HPMC | 10 | 10 | 10 | 10 |
| HPC-L | 4,6 | 4,6 | 4,6 | 4,6 |
| Citrato sódico | 0 | 0 | 3 | 3 |
| Laurilsulfato sódico | 11 | 7 | 11 | 11 |
| Estearato de magnesio | 0,4 | 0,4 | 0,4 | 0,6 |
| Total (mg/comprimido) | 130 | 130 | 133 | 133,2 |

Ejemplo de ensayo 3

Los comprimidos preparados en los Ejemplos 3 a 6 se almacenaron a 60°C durante una semana con el fin de observar un cambio de color de los comprimidos. Se muestran los resultados en la Tabla 3.

Tabla 3

| | Ejemplo 3 | Ejemplo 4 | Ejemplo 5 | Ejemplo 6 |
|------------------|-----------------|-----------------|-----------|-----------|
| 60°C, una semana | Punteado blanco | Punteado blanco | Blanco | Blanco |

Los comprimidos de los Ejemplos 5 y 6 que contenían citrato sódico y estearato de magnesio, respectivamente, presentaban más supresión de la coloración y se encontraban más estabilizados que las preparados en los Ejemplos 3 y 4, que sólo contenían estearato de magnesio.

Ejemplos 7 a 10

Se mezclaron cilostazol, laurilsulfato sódico (que había pasado por un tamiz con una abertura de malla de 250 µm), L-HPC, HPMC y HPC-L en las cantidades (mg) mostradas a continuación, en la Tabla 4. Mientras se añadía una solución acuosa de citrato sódico y/o una solución acuosa de cloruro sódico a la mezcla, se granuló mediante agitación y después se secó en lecho fluido.

Como procedimiento separado, se mezcló estearato de magnesio con laurilsulfato sódico (que había pasado por un tamiz de abertura de malla de 500 µm), proporcionando gránulos.

Se mezclaron los dos tipos de gránulo en las cantidades mostradas en la Tabla 4 y se conformó la mezcla en comprimidos con un punzón de 7 mm de diámetro, proporcionando comprimidos blancos.

Tabla 4

| | Ejemplo 3 | Ejemplo 4 | Ejemplo 5 | Ejemplo 6 |
|-----------------------|-----------|-----------|-----------|-----------|
| Cilostazol | 80 | 80 | 80 | 80 |
| Laurilsulfato sódico | 15 | 4 | 12 | 15 |
| L-HPC | 20 | 20 | 20 | 17 |
| HPMC | 10 | 10 | 10 | 10 |
| HPC-L | 4,4 | 4,4 | 4,4 | 4,4 |
| Citrato sódico | 3 | 0 | 3 | 3 |
| Cloruro sódico | 0 | 3,3 | 0 | 3 |
| Laurilsulfato sódico | 0 | 11 | 3 | 0 |
| Estearato de magnesio | 0,6 | 0,6 | 0,6 | 0,6 |
| Total (mg/comprimido) | 133,0 | 133,3 | 133,0 | 133,0 |

Ejemplo de ensayo 4

Los comprimidos preparados en los Ejemplos 7 a 10 se almacenaron a 60°C durante 4 semanas o a 70°C durante 1

semana con el fin de observar el cambio de color de los comprimidos. Se muestran los resultados en la Tabla 5.

Tabla 5

| | Ejemplo 7 | Ejemplo 8 | Ejemplo 9 | Ejemplo 10 |
|------------------|----------------------------|----------------------------|----------------------------|---------------------|
| 60°C, 4 semanas | Con ligero punteado blanco | Punteado blanco | Punteado blanco | Blanco (sin cambio) |
| 70°C, una semana | Con ligero punteado blanco | Con ligero punteado blanco | Con ligero punteado blanco | Blanco (sin cambio) |

5

Ejemplos 11 a 15

Se mezclaron cilostazol, laurilsulfato sódico (que había pasado por un tamiz de abertura de malla de 250 µm), L-HPC, HPMC, celulosa microcristalina y HPC-L conjuntamente con óxido de magnesio en los Ejemplos 12 a 15 en las cantidades (mg) mostradas a continuación, en la Tabla 6. Mientras se añadía una solución acuosa de citrato sódico (Ejemplo 11) o agua purificada (Ejemplos 12 a 15) a la mezcla se granuló mediante agitación y después se secó en lecho fluido.

10

Se mezcló estearato de magnesio con los gránulos y la mezcla se conformó en comprimidos con un punzón de 7 mm de diámetro, proporcionando comprimidos blancos.

15

Tabla 6

| | Ejemplo 11 | Ejemplo 12 | Ejemplo 13 | Ejemplo 14 | Ejemplo 15 |
|--------------------------|------------|------------|------------|------------|------------|
| Cilostazol | 80 | 80 | 80 | 80 | 80 |
| Laurilsulfato sódico | 15 | 15 | 15 | 15 | 15 |
| L-HPC | 20 | 20 | 20 | 19 | 20 |
| HPMC | 0 | 10 | 9 | 9 | 0 |
| Celulosa microcristalina | 10 | 0 | 0 | 0 | 10 |
| HPC-L | 6,0 | 4,4 | 4,4 | 4,4 | 5,4 |
| Citrato sódico | 5 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Óxido de magnesio | 0 | 3 | 6 | 9 | 6 |
| Estearato de magnesio | 0,6 | 0,6 | 0,6 | 0,6 | 0,6 |
| Total (mg/comprimido) | 136,6 | 133,3 | 135,0 | 137,0 | 137,0 |

Ejemplo de ensayo 5

Los comprimidos preparados en los Ejemplos 11 a 15 se almacenaron a 60°C durante 2 semanas y a 70°C durante 1 o 2 semanas, con el fin de observar el cambio de color de los comprimidos. Se muestran los resultados en la Tabla 7.

20

25

Tabla 7

| | Ejemplo 11 | Ejemplo 12 | Ejemplo 13 | Ejemplo 14 | Ejemplo 15 |
|-----------------|---------------|-----------------|------------|------------|------------|
| 60°C, 2 semanas | Blancas | Blancas | Blancas | Blancas | Blancas |
| 70°C, 1 semana | Blancas | Blancas | Blancas | Blancas | Blancas |
| 70°C, 2 semanas | Marrón pálido | Ligero punteado | Blancas | Blancas | Blancas |

Ejemplo de ensayo 6

Respecto a los comprimidos en los Ejemplos 11 y 12, se examinaron las velocidades de disolución de la sustancia farmacológica (cilostazol) antes y después del almacenamiento de 1 semana a 70°C. Este ensayo se llevó a cabo mediante un método de palas (75 rpm) utilizando 720 ml de una solución acuosa de laurilsulfato sódico al 0,3% como solución de ensayo.

30

35

Los resultados demostraron que no se observaba ninguna diferencia entre las velocidades de disolución de la sustancia farmacológica antes y después del almacenamiento de 1 semana a 70°C de los comprimidos preparados en los Ejemplos 11 y 12.

REIVINDICACIONES

1. Preparación farmacéutica sólida que comprende: (1) una sustancia farmacológica, (2) laurilsulfato sódico, estearato de magnesio y (3) citrato sódico u óxido de magnesio, en la que la sustancia farmacológica es el cilostazol.