

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 524 261**

51 Int. Cl.:

A61K 9/16 (2006.01)

A61K 31/4709 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **14.05.2009 E 09746710 (4)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **05.11.2014 EP 2273981**

54 Título: **Formulación farmacéutica sólida**

30 Prioridad:

15.05.2008 JP 2008128259

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

04.12.2014

73 Titular/es:

**OTSUKA PHARMACEUTICAL CO., LTD. (100.0%)
9, Kanda-Tsukasa-machi 2-chome
Chiyoda-ku, Tokyo 101-8535, JP**

72 Inventor/es:

MUKAI, TADASHI

74 Agente/Representante:

UNGRÍA LÓPEZ, Javier

ES 2 524 261 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

Formulación farmacéutica sólida

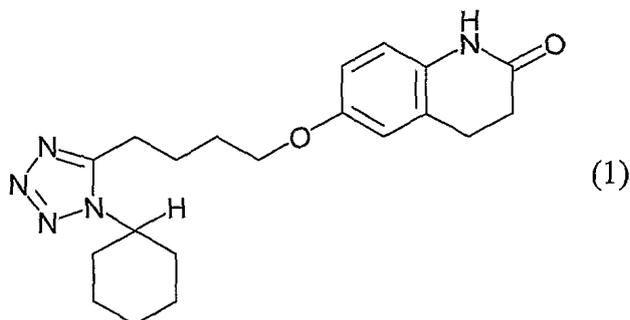
5 Campo técnico

La presente invención se refiere a una formulación farmacéutica sólida. Más concretamente, se refiere a una formulación farmacéutica sólida de liberación sostenida que comprende (a) cilostazol como ingrediente médico activo (b) un almidón pregelatinizado en una cantidad de 10 a 90% en peso basado en el peso total de la formulación, (c) una o más clases de ingredientes entéricos y (d) un ácido orgánico.

Técnica anterior

Una formulación farmacéutica sólida de liberación sostenida es una formulación útil puesto que puede controlar la concentración en sangre de un ingrediente activo para mejorar la condición de administración (p. ej., reduciendo la frecuencia de administración), para mejorar la duración de un ingrediente activo que tiene una vida media corta in vivo, para reducir un efecto secundario de un ingrediente activo cuya diferencia de concentración entre la concentración mínima de sangre y la concentración de aparición del efecto secundario es pequeña, etcétera.

El cilostazol es 6-[4-(1-ciclohexil-1H-tetrazol-5-il)butoxi]-3,4-dihidrocarboestirilo como se muestra en la siguiente fórmula (1), que presenta una alta acción inhibidora de la agregación plaquetaria así como acción inhibidora de la fosfodiesterasa, actividad antiulcerosa, acción hipotensora, acción antiflogística, etc. y por lo tanto se usa ampliamente como agente antitrombótico, fármaco para mejorar la circulación cerebral, agente antiinflamatorio, fármaco antiulceroso, fármaco antihipertensivo, fármaco antiasmático, inhibidor de la fosfodiesterasa, etc. Los comprimidos de cilostazol que se denominan comprimido de Pletaal 50[®] y comprimido de Pletaal 100[®] (OTSUKA PHARMACEUTICAL CO., LTD.) ya se han comercializado (JP-63(1988)-20235-B). Además, el cilostazol también se utiliza para mejorar diversas enfermedades isquémicas tales como la úlcera, el dolor y la frialdad que son síntomas basados en la oclusión arterial crónica debido a que el cilostazol también exhibe una vasodilatación periférica.



A pesar de que los comprimidos de cilostazol convencionales se utilizan generalmente en una administración oral de dos veces por día para un adulto, ha sido deseable para los pacientes de edad avanzada que son los pacientes típicos que padecen la enfermedad indicada mejorar la frecuencia de administración, desarrollar preferiblemente una formulación de liberación sostenida del mismo que permita una administración oral de una sola vez al día. Además, ha sido también deseable desarrollar una formulación del mismo que no esté tan afectada por la dieta debido a que el comprimido de cilostazol es propenso a resultar afectado por la dieta, es decir, cuando se administra después de la comida, C_{max} aumenta 2,3 veces y AUC aumenta 1,4 veces, en comparación con la administración en ayunas.

Además, la vasodilatación de cilostazol puede conducir a un efecto útil, tal como el aumento del flujo de sangre, pero por el contrario, puede causar dolor de cabeza o palpitaciones. Algunos pacientes a los que se aplicó cilostazol a veces sufren de dolor de cabeza como un efecto secundario de cilostazol. Con el fin de reducir la aparición de dolor de cabeza, es necesario disminuir el nivel máximo en plasma de cilostazol y adicionalmente desarrollar una formulación de liberación sostenida de cilostazol que pueda mantener un nivel en plasma suficientemente eficaz del mismo en la administración repetida.

En general, una formulación farmacéutica oral tiene que pasar a través del estómago, que es una región de ácido fuerte, y a través del intestino que es una región de neutra a alcalina. Por lo tanto, con el fin de desarrollar una formulación de liberación sostenida de un medicamento farmacéutico oral, es necesario considerar la elaboración de un medicamento que alcance el tracto gastrointestinal inferior (intestino delgado inferior e intestino grueso) a través de diversas regiones de pH. Además, con el fin de permitir una administración de una sola vez al día o mantener un nivel en plasma eficaz de un medicamento disminuyendo la C_{max} para reducir un efecto secundario, es necesario liberar suficientemente un medicamento a partir de una formulación de liberación sostenida, incluso después de que

la formulación alcanza el tracto gastrointestinal inferior.

Una formulación entérica recubierta con un recubrimiento entérico es conocida como una formulación de liberación sostenida que tiene una técnica de liberación sostenida en el tracto gastrointestinal inferior. Sin embargo, la técnica requiere una operación de recubrimiento de película con el fin de controlar la liberación del fármaco a través de la capa, por lo tanto el procedimiento de la preparación es problemático.

Por otra parte, también se conoce una formulación de matriz que está formulada para la liberación sostenida utilizando un polímero entérico metacrílico, que se cree que tiene la posibilidad de controlar una liberación de fármaco detallada gracias a la fuerte respuesta al pH de un compuesto polimérico entérico. Como un ejemplo de tal formulación, se conoce una formulación de matriz que se prepara comprimiendo una mezcla de un compuesto polimérico entérico y un medicamento (p. ej., JP-4(1992)-43049-B, JP-6(1994)-199657-A, documento US 4.968.508, documento US-2006/0159753-A). En el caso de tal formulación de comprimidos, sin embargo, su superficie es pequeña y su solubilidad es baja. Por lo tanto, una formulación que comprende un medicamento poco soluble cuya tasa de disolución es lenta puede tener algunos problemas acerca de su liberación del fármaco.

Además, el documento JP-6(1994)-24991-A describe una formulación que se prepara amasando en mojado una mezcla en polvo que comprende copolímero S de ácido metacrílico con etanol y después mediante una técnica de granulación por extrusión. Esta formulación es un gránulo que es adecuadamente dispersable en el tracto gastrointestinal, y por lo tanto es posible reducir la variación entre los individuos en lo que se refiere a la absorción del fármaco más que el caso de una formulación de comprimido. Sin embargo, había un problema de fabricación en el caso en el que se aumentaba la cantidad de compuesto polímero entérico en la formulación de matriz para controlar suficientemente la liberación del fármaco.

Aunque se estudió una variedad de métodos para controlar la liberación del fármaco como se mencionó anteriormente, en la mayoría de los métodos había la posibilidad de que se cambiara la velocidad de liberación del fármaco en el intestino delgado debido al fenómeno de absorción rápida "burst phenomenon" o a la variación de pH intraintestinal.

Se ha utilizado generalmente un almidón como excipiente para la formulación farmacéutica debido a su excelente estabilidad y seguridad y adicionalmente cuando se utiliza como un aditivo para un gránulo preparado por medio de la técnica de granulación por extrusión, éste proporciona un procedimiento más fácil de la etapa de granulación. Sin embargo, tiene la desventaja de la reducción de la robustez de una formulación sólida, y la propiedad de liberación de fármaco de una formulación administrada que contiene un almidón no es tan buena.

Los autores de la presente invención estudiaron exhaustivamente una variedad de formulaciones que contenían un almidón como excipiente para resolver el problema anteriormente mencionado y encontraron que una formulación farmacéutica sólida que se prepara pregelatinizando un almidón después de mezclar un medicamento y el almidón o después de la granulación de la mezcla tiene una alta robustez física de la formulación, una excelente propiedad de liberación de fármaco de una formulación administrada y una excelente digestibilidad del excipiente (documento WO 2005/113009). Con respecto a algunos medicamentos tales como el cilostazol, sin embargo, ha sido todavía necesario controlar adicionalmente la velocidad de liberación de fármaco entre el intestino delgado y el intestino grueso que son regiones localizadas después del tratamiento con amilasa con el fin de mantener su absorción.

45 Descripción de la invención

Un objeto de la presente invención es resolver los problemas anteriormente mencionados implicados en la formulación farmacéutica sólida que contiene cilostazol y el ingrediente médico activo y un almidón pregelatinizado como excipiente. Es decir, un objeto de la presente invención es proporcionar una formulación farmacéutica sólida de liberación sostenida que pueda controlar la propiedad de liberación de fármaco en el tracto gastrointestinal inferior, que todavía no ha sido suficiente, pueda disminuir la frecuencia de administración, pueda reducir un efecto secundario mediante la disminución de la C_{max} , etcétera.

Los autores de la presente invención han estudiado exhaustivamente para alcanzar el objeto anterior y, a continuación han encontrado que la velocidad de liberación de fármaco después de recibir tratamiento con amilasa puede ser controlada por la técnica en la que se añade un ingrediente entérico a una formulación de almidón pregelatinizado que es una matriz. Y también, los autores de la presente invención han encontrado que el perfil de la formulación puede mejorarse adicionalmente mediante la selección de un cierto tipo de ingredientes entéricos, y además, han encontrado que la farmacocinética puede verse afectada por la adición de un ácido orgánico a la misma. Sobre la base de los nuevos hallazgos, se ha completado la presente invención.

La presente invención se refiere a las siguientes invenciones.

[0015] La presente invención proporciona una formulación farmacéutica sólida que comprende (a) cilostazol como

ingrediente médico activo, (b) un almidón pregelatinizado (α -almidón) en una cantidad de 10 a 90% en peso basado en el peso total de la formulación, (c) uno o más tipos de ingredientes entéricos y (d) un ácido orgánico. El ingrediente médico activo mencionado en la presente memoria se refiere al medicamento difícilmente soluble cilostazol. La formulación farmacéutica sólida preferible es una formulación farmacéutica sólida de liberación sostenida.

Además, la presente invención proporciona la formulación farmacéutica sólida anteriormente mencionada a menos que el ingrediente o los ingredientes entéricos en el apartado (c) consistan solo en copolímero LD de ácido metacrílico.

Además, la presente invención proporciona la formulación farmacéutica sólida mencionada anteriormente en la que uno o más tipos de ingredientes entéricos comprenden ftalato de hidroxipropilmetilcelulosa, acetato succinato de hidroxipropilmetilcelulosa, carboximetilcelulosa, copolímero L de ácido metacrílico, y/o copolímero S de ácido metacrílico.

Adicionalmente, el ingrediente o los ingredientes entéricos anteriormente mencionados comprenden preferiblemente un copolímero de ácido metacrílico a menos que el ingrediente o los ingredientes entéricos consistan solo en copolímero LD de ácido metacrílico. Preferiblemente, los uno o más tipos de ingredientes entéricos comprenden copolímero L de ácido metacrílico y/o copolímero S de ácido metacrílico, y más preferiblemente, copolímero L de ácido metacrílico y copolímero S de ácido metacrílico. La razón de copolímero L de ácido metacrílico y copolímero S de ácido metacrílico no está limitada por los mismos, pero preferiblemente es de 30:70 a 70:30, de 40:60 a 60:40, o de aproximadamente 50:50.

Además, la presente invención proporciona la formulación farmacéutica sólida, que comprende un ácido orgánico. El ácido orgánico está contenido de 0,5 a 5% en peso, preferiblemente de 1 a 3% en peso, más preferiblemente a aproximadamente 2% en peso, basado en el peso total de la formulación. El ácido orgánico preferible es, por ejemplo, ácido cítrico. Además, se prefiere la combinación de copolímero S de ácido metacrílico como ingrediente entérico y ácido cítrico como un ácido orgánico.

La presente invención proporciona la formulación farmacéutica sólida anteriormente mencionada en donde el material del almidón pregelatinizado es uno o más almidones seleccionados entre almidón de maíz, almidón de trigo, almidón de patata, almidón de arroz, almidón de mandioca, y almidón de tapioca. Un material preferible del almidón pregelatinizado es el almidón de maíz.

Y, la presente invención proporciona la citada formulación farmacéutica sólida que está en forma de una partícula, o en forma de un gránulo o polvo. El gránulo o el polvo de la presente memoria se prepara preferiblemente mediante una técnica de granulación por extrusión. Además, la presente invención proporciona una formulación de cápsula que comprende ya sea la formulación farmacéutica de partícula sólida o la formulación farmacéutica sólida granular/en polvo, o ambas; o una formulación de comprimido que comprende ya sea la formulación farmacéutica de partícula sólida o la formulación farmacéutica sólida granular/en polvo, o ambas.

Adicionalmente, la presente invención proporciona un método para preparar la formulación farmacéutica sólida anteriormente mencionada que comprende las siguientes etapas (i) e (ii): (i) mezclar un ingrediente médico activo, un almidón y uno o más tipos de ingredientes entéricos para preparar una composición de partida, y (ii) someter la composición de partida a una pregelatinización del almidón. El almidón en la etapa (i) incluye uno o una mezcla que consiste en un almidón, un almidón parcialmente pregelatinizado y/o un almidón pregelatinizado, siempre que el almidón en la etapa (i) no sea solo un almidón pregelatinizado. La presente invención también proporciona el método anteriormente mencionado para preparar la formulación farmacéutica sólida en donde el almidón se pregelatiniza mediante calentamiento durante el procedimiento de preparación. Además, la presente invención proporciona un método para preparar la formulación farmacéutica sólida anteriormente mencionada en donde el calentamiento se acompaña de humidificación. Además, la presente invención proporciona una formulación farmacéutica sólida que se prepara por medio del método anteriormente mencionado.

Y, la presente invención proporciona una formulación de cápsula que se carga con un gránulo de liberación rápida o polvo que contiene un ingrediente médico activo, y el gránulo de liberación sostenida o polvo mencionado anteriormente.

La formulación farmacéutica sólida y el método para su preparación se describen en detalle a continuación.

Formulación farmacéutica sólida

La formulación farmacéutica sólida de la presente invención comprende (a) cilostazol como ingrediente médico activo, (b) un almidón pregelatinizado, (c) uno o más tipos de ingredientes entéricos y (d) un ácido orgánico.

La formulación farmacéutica sólida de la presente invención contiene por lo general de 10 a 90% en peso, preferiblemente de 20 a 80% en peso, más preferiblemente de 25 a 70% en peso, del almidón pregelatinizado (a-almidón) basado en el peso total de la formulación. Al añadir el almidón pregelatinizado en tal cantidad a la formulación, la formulación farmacéutica sólida de la presente invención tiene las características deseado tales como alta robustez física de la formulación y la liberación eficaz y sostenida deseada del ingrediente activo dentro del tracto digestivo cuando se administra.

La materia prima de almidón que se usa en la presente memoria no se limita a, pero incluye almidones convencionales cualesquiera tales como almidón de maíz, almidón de trigo, almidón de patata, almidón de arroz, almidón de mandioca, almidón de tapioca, que se pueden utilizar en un solo tipo de almidones o combinando dos o más tipos de almidones. La materia prima de almidón que se utiliza en la presente memoria puede ser una mezcla con un almidón parcialmente pregelatinizado y/o almidón pregelatinizado del almidón anteriormente mencionado. La pregelatinización del almidón puede llevarse a cabo durante el procedimiento de preparación de la formulación sólida, preferiblemente, en forma de una composición farmacéutica obtenida mezclando el almidón con el ingrediente activo y otros portadores farmacéuticos. La pregelatinización del almidón incluye una pregelatinización parcial del almidón.

Los almidones pregelatinizado preferidos son un almidón de maíz pregelatinizado, un almidón de patata pregelatinizado, y un almidón de trigo pregelatinizado. El almidón pregelatinizado particularmente preferido es un almidón de maíz pregelatinizado, debido a que el almidón de maíz tiene un tamaño de partícula uniforme de 10 a 30 μm y por lo tanto es fácilmente procesado a las formulaciones deseadas y asimismo el producto pregelatinizado del mismo se maneja fácilmente y, adicionalmente, debido a que el almidón de maíz tiene características de absorción de humedad más bajas en comparación con otros almidones.

El ingrediente entérico utilizado en la presente memoria puede ser cualquier tipo de ingrediente entérico generales, no limitado con tal que no se disuelva en el estómago, pero se disuelva en el intestino. En realidad, el ingrediente entérico incluye, por ejemplo, derivados de celulosa entéricos tales como acetato ftalato de celulosa, acetato trimelitato de celulosa, acetato succinato de celulosa, ftalato de metilcelulosa, acetato succinato de hidroxipropilmetilcelulosa, ftalato de hidroxipropilmetilcelulosa, ftalato de hidroximetilcelulosa, acetato maleato de hidroxipropilmetilcelulosa, trimelitato de hidroxipropilmetilcelulosa y carboximetilcelulosa; derivados de vinilo tales como poli(butilato ftalato de vinilo), acetato ftalato de poli(alcohol vinílico); copolímeros de acrilato entéricos tales como copolímero de ácido metacrílico y acrilato de etilo (p. ej., ácido metacrílico-acrilato de etilo) y copolímero de ácido metacrílico y metacrilato de metilo (p. ej., copolímero L de ácido metacrílico, copolímero S de ácido metacrílico). El ingrediente entérico se puede utilizar solo o combinando de dos o más tipos de ingredientes. Entre ellos, los ejemplos preferidos son acetato succinato de hidroxipropilmetilcelulosa, ftalato de hidroxipropilmetilcelulosa, carboximetilcelulosa, copolímero L de ácido metacrílico, copolímero S de ácido metacrílico, y los más preferidos son acetato succinato de hidroxipropilmetilcelulosa, copolímero L de ácido metacrílico, y copolímero S de ácido metacrílico. Cuando se utilizan dos o más ingredientes entéricos, se prefiere que cada intervalo rango de pH al que cada ingrediente entérico puede ser disuelto sea diferente entre sí. En este caso, los ingredientes entéricos incluyen acetato succinato de hidroxipropilmetilcelulosa, ftalato de hidroxipropilmetilcelulosa, carboximetilcelulosa, copolímero L de ácido metacrílico, copolímero S de ácido metacrílico, y copolímero LD de ácido metacrílico. Adicionalmente, se prefiere combinar dos tipos de ingredientes entéricos, uno puede disolverse al pH de 6 o mayor (p. ej., copolímero L de ácido metacrílico), y el otro se pueden disolver al pH de 7 o más (por ejemplo, copolímero S de ácido metacrílico). También se prefiere combinar dos tipos de ingredientes entéricos, uno puede disolverse al pH de 5 o mayor, y el otro se puede disolver al pH de 6 o mayor. Más preferiblemente, el ingrediente entérico es un copolímero L de ácido metacrílico y/o copolímero S de ácido metacrílico, e incluso más preferiblemente, copolímero L de ácido metacrílico y copolímero S de ácido metacrílico. Además, cuando se utiliza un tipo de ingrediente entérico, se prefiere combinar un ácido orgánico con el ingrediente entérico. En este caso, el ingrediente entérico preferible es acetato succinato de hidroxipropilmetilcelulosa, copolímero L de ácido metacrílico, o copolímero S de ácido metacrílico, y el ácido orgánico preferible es el ácido cítrico. El ingrediente o los ingredientes entéricos se pueden incorporar en una cantidad de 1 a 30% en peso, preferiblemente de 5 a 20% en peso, más preferiblemente 5 a 15% en peso, basado en el peso total de la formulación.

El ingrediente médico activo que se va a incorporar a la formulación farmacéutica sólida de la presente invención es el cilostazol.

El ingrediente médico activo puede utilizarse solo o combinando dos o más tipos de medicamentos. Los medicamentos adicionales pueden ser cualquier tipo de medicamentos que tienen cualquiera de las actividades farmacéuticas con tal que puedan ser administrados oralmente, y puedan ser seleccionados de las siguientes listas.

Pueden ser medicamentos solubles en agua o medicamentos escasamente solubles en agua. El medicamento utilizado en la presente memoria incluye, por ejemplo, un medicamento convencional, es decir diversos medicamento incorporados en preparaciones farmacéuticas tales como agentes para órganos respiratorios, agentes

para órganos digestivos, agentes cardiovasculares, agentes para el sistema nervioso central, agentes para el sistema nervioso periférico, antibióticos, agentes quimioterapéuticos, agentes antitumorales, inhibidores de la agregación plaquetaria, agentes antialérgicos, vitaminas o nutrientes. Los medicamentos preferidos son medicamentos escasamente solubles en agua. Los medicamentos adicionalmente preferidos se clasifican en Clase II (Alta Permeabilidad, Baja Solubilidad) en "waiver of in Vivo Bioavailability and Bioequivalents Studies for Immediate Release Solids Dosage Forms Containing Certain Active Moieties/Active Ingredients Based on Biopharmaceutics Classification System (FDA Guidance)" (en esta descripción, se puede referir ocasionalmente como "Biopharmaceutics Classification System"). Cuando el medicamento escasamente soluble se formula en una preparación de liberación sostenida, puede liberar el medicamento activo gradualmente y eficazmente en el interior de los órganos digestivos, y por lo tanto puede manifestar las actividades farmacéuticas deseadas cuando se administra.

El ingrediente activo utilizado en la formulación farmacéutica sólida incluye, por ejemplo, teofilina, grepafloxacina, carteolol, procaterol, rebamipida, aripirazol, cilostazol, Physuline, tolvaptán, acetaminofeno, nifedipina, cetoprofeno, naproxeno, diclofenaco, itraconazol, piroxicam, fenitoína y verapamilo. Entre ellos, los ejemplos preferidos son cetoprofeno, naproxeno, diclofenaco, itraconazol, piroxicam, fenitoína, o verapamilo.

Estos ingredientes activos son particularmente útiles cuando se formulan en una preparación de liberación sostenida.

El ingrediente activo se puede incorporar a la formulación farmacéutica sólida en una cantidad apropiada, que puede variar dependiendo del tipo y la eficacia del ingrediente activo, los sexos y las edades de los pacientes que se vayan a tratar, etcétera, pero puede estar contenido, por ejemplo, en el intervalo de aproximadamente 0,01 a 70% en peso, preferiblemente de 0,1 a 60% en peso, más preferiblemente de 1 a 60% en peso, basado en el peso total (en peso seco) de la composición.

El ácido orgánico utilizado en la formulación farmacéutica sólida de la presente invención incluye, por ejemplo, ácido tartárico, ácido málico, ácido succínico, ácido cítrico, ácido maleico, ácido acético, ácido oxálico, etc. El ácido orgánico se puede utilizar solo o combinando dos o más clases de ácidos orgánicos. Entre ellos, es preferible el ácido cítrico.

La formulación farmacéutica sólida puede comprender adicionalmente una cantidad apropiada de otros diversos aditivos tales como excipientes, aglutinantes, ajustadores de pH, disgregantes, promotores de la absorción, lubricantes, colorantes, sabores, perfumes, y similares, a menos que comuniquen cualquier efecto adverso.

Estos aditivos son, por ejemplo, excipientes (p. ej. lactosa, azúcar blanco, manitol, cloruro de sodio, glucosa, carbonato de calcio, caolín, celulosa cristalina, silicatos); aglutinantes (p. ej., agua, etanol, jarabe simple, solución acuosa de glucosa, solución acuosa de almidón, solución acuosa de gelatina, carboximetilcelulosa, carboximetilcelulosa de sodio, goma laca, metilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, polivinilpirrolidona, poli(alcohol vinílico), gelatina, dextrina, pululano); ajustadores de pH (p. ej., ácido cítrico, anhídrido cítrico, citrato de sodio, citrato de sodio dihidratado, hidrogenofosfato de disodio anhidro, dihidrogenofosfato de sodio anhidro, hidrogenofosfato de sodio, dihidrogenofosfato de sodio); disgregantes (p. ej., carmelosa de calcio, hidroxipropilcelulosa poco sustituida, carmelosa, croscarmelosa sódica, carboximetilalmidón sódico, crospovidona); plastificantes (p. ej., polisorbato 80); promotores de la absorción (p. ej., bases de amonio cuaternario, laurilsulfato de sodio); lubricantes (p. ej., talco purificado, estearatos, polietilenglicol, silicatos coloidales, ésteres de ácido graso de sacarosa); colorantes (p. ej., óxido de hierro amarillo, sesquióxido de hierro amarillo, sesquióxido, β -caroteno, óxido de titanio, colorantes alimentarios tales como azul Núm. 1 alimentario, clorofila-cobre, riboflavina); sabores (p. ej., ácido ascórbico, aspartamo, hydrangea dulce, cloruro de sodio, fructosa, sacarina, azúcar en polvo).

La formulación farmacéutica sólida de la presente invención se puede formular en cualquier tipo de formulaciones sólidas tales como polvos finos, partículas, polvos, gránulos, comprimidos, o similares. La formulación farmacéutica sólida de la presente invención se puede formular adicionalmente en forma de productos recubiertos o cápsulas. Entre estas formulaciones, las preferidas son los gránulos o los polvos.

Con el fin de formar en gránulos, es preferible incorporar celulosa cristalina a la formulación farmacéutica sólida. Mediante la adición de celulosa cristalina a la misma, la composición se puede formar fácilmente en formas esféricas mediante la técnica convencional para regular la forma esférica, y por lo tanto se puede granular fácilmente mediante la técnica de granulación por extrusión. Además, la composición se conforma en forma esférica, es fácil de envasar en cápsulas. También es ventajoso que la composición esférica se puede recubrir con eficacia. La celulosa cristalina se puede incorporar en una cantidad de 2 a 90% en peso, preferiblemente de 5 a 80% en peso, más preferiblemente 5 a 70% en peso, basado en el peso total de la formulación farmacéutica.

Además, la formulación de cápsula de la presente invención puede mantener la concentración en sangre de una

constante de ingrediente activo cargando un gránulo de liberación rápida o polvo y un gránulo de liberación sostenida o un polvo que contienen cada uno un ingrediente médico activo.

Método de preparación

La formulación farmacéutica sólida de la presente invención se puede preparar sometiendo una composición que comprende un ingrediente médico activo, un almidón y un ingrediente entérico (en lo sucesivo, denominado "composiciones de partida") a una pregelatinización. En más detalle, la formulación farmacéutica sólida se puede preparar mediante las siguientes etapas (i) y (ii):

- (i) una etapa en la que se mezcla un ingrediente médico activo, un almidón y un ingrediente entérico para preparar una composición de partida, y
- (ii) una etapa en la que se somete la composición de partida a una pregelatinización del almidón.

Los componentes de la composición de partida preparada en la etapa (i) aún se mantienen en la formulación farmacéutica sólida final, excepto que el almidón es pregelatinizado para ser convertido en un a-almidón en la etapa (ii). En consecuencia, en la etapa (i), el ingrediente médico activo, el almidón que va a ser pregelatinizado, y los otros ingredientes opcionales (varios portadores) deben ser incorporados a la composición de partida en las mismas cantidades que la formulación farmacéutica sólida final.

La composición de partida contiene preferiblemente agua además de los componentes mencionados anteriormente. El contenido de agua en la composición de partida no se limita a un intervalo específico, pero normalmente es de 30 a 80% en peso, preferiblemente de 40 a 80% en peso, más preferiblemente de 40 a 70% en peso, basado en el peso total de la composición de partida. Mediante la adición de agua en dicho intervalo como se mencionó anteriormente, la composición de partida se puede formar fácilmente en las formas deseadas y además se puede someter eficazmente a la etapa de pregelatinización subsiguiente.

La composición de partida puede ser cualquier tipo de formulaciones sólidas, tales como polvos finos, polvos, gránulos, comprimidos, etcétera. La forma de la composición de partida se puede mantener incluso después de ser sometida a la gelatinización previa en la etapa (ii) para formar la formulación farmacéutica sólida deseada que contiene el almidón pregelatinizado (a-almidón). Por consiguiente, la composición de partida se forma preferiblemente en la misma formulación que el producto final adecuado para el fármaco deseado.

El método para la formulación de la composición de partida en las formas deseadas no está limitado, pero se puede preparar por medio de un método convencional. Cuando la formulación farmacéutica sólida está en la forma de gránulos, es preferible incorporar celulosa cristalina a la composición de partida (la cantidad de celulosa cristalina se define anteriormente) y granular la composición mediante la técnica de granulación por extrusión en la etapa (i).

La composición de partida obtenida de este modo se somete a la siguiente etapa (ii), en donde el almidón es pregelatinizado con el fin de convertirlo en un a-almidón. La pregelatinización se puede llevar a cabo mediante un método convencional para convertir una materia prima de almidón en un almidón. Por ejemplo, cuando la composición de partida contiene agua como se ha mencionado anteriormente, la composición de partida se somete a un tratamiento térmico. El tratamiento térmico se puede llevar a cabo por medio de cualquier tratamiento de calentamiento convencional, por ejemplo, calentamiento con vapor de agua, calentamiento en seco con aire caliente, calentamiento por inducción de alta frecuencia, calentamiento con microondas, y similares. La temperatura de calentamiento puede variar de acuerdo a los medios de calentamiento, pero se encuentra generalmente en el intervalo de 75 a 100°C, preferiblemente de 80 a 100°C. El tiempo de calentamiento apropiado puede ser determinado de acuerdo con los medios de calentamiento por una persona experta en la técnica.

Además, cuando la composición de partida no contiene agua, la composición de partida se somete preferiblemente a calentamiento con vapor de agua, por ejemplo, pulverizando agua sobre la composición de partida y a continuación tratando con microondas con vapor de agua, por medio de lo cual el almidón se convierte en a-almidón. Las condiciones de calentamiento son las mismas que se han mencionado anteriormente.

Cuando la composición de partida contiene celulosa cristalina y está en forma de gránulos preparados por medio de la técnica de granulación por extrusión, los gránulos tienen forma esférica uniforme (alto grado de forma esférica), y por lo tanto son adecuadamente sometidos a calentamiento mediante microondas. Cuando la composición de partida que tiene forma esférica de superficie no plana (cóncava-convexa) se somete a calentamiento mediante microondas, las partes que tienen superficie convexa se calientan primero y la humedad se separa por destilación de la superficie, y con ello la pregelatinización se realiza con menos eficacia. Por otro lado, cuando la composición de partida que tiene forma esférica en alto grado se somete a calentamiento mediante microondas, la composición de partida se calienta primero desde la parte interior y por lo tanto la superficie mantiene la humedad con menos evaporación durante el tratamiento de calentamiento, y de ese modo, se puede realizar la pregelatinización eficazmente.

Así, la composición de partida se somete a la pregelatinización del almidón contenido en la composición para proporcionar la formulación deseada que contiene almidón pregelatinizado (a-almidón). La formulación farmacéutica resultante de la pregelatinización contiene humedad y por lo tanto se somete preferiblemente a secado con el fin de eliminar la humedad. El secado se lleva a cabo mediante un método convencional, por ejemplo, mediante mantenimiento en una sala de secado a una temperatura de 50 a 90°C, preferiblemente de 60 a 80°C. El tiempo de secado se puede determinar opcionalmente dependiendo del tipo de la formulación farmacéutica y de la temperatura de secado, etcétera por un experto en la técnica.

La formulación farmacéutica sólida de la presente invención puede ser una preparación obtenida por medio de las etapas anteriores (i) y (ii) y opcionalmente la etapa de secado (es decir, la preparación obtenida por medio de la pregelatinización); o alternativamente puede ser una preparación obtenida sometiendo adicionalmente "la formulación sólida obtenida por la pregelatinización" a una etapa de procesamiento por cualquiera de los métodos convencionales que se utilizan generalmente para la preparación de formulaciones farmacéuticas.

Por ejemplo, los gránulos obtenidos mediante pregelatinización pueden ser sometidos a formación de comprimidos para proporcionar una formulación farmacéutica sólida en forma de comprimidos. Además, la formulación farmacéutica sólida o el producto procesado adicionalmente puede ser sometido a recubrimiento para proporcionar un producto recubierto. Adicionalmente, la formulación farmacéutica sólida o el producto procesado adicionalmente pueden envasarse en cápsulas para proporcionar la formulación farmacéutica sólida deseada en forma de cápsulas.

La formulación farmacéutica sólida de la presente invención se puede preparar fácilmente ya que el ingrediente entérico está contenido en forma de matriz, no como un material de recubrimiento de película. Por lo tanto, la preparación de una formulación de gránulos y una formulación similar de la presente invención se pueden llevar a cabo en un tiempo más corto en comparación con una formulación con recubrimiento de película convencional y por lo tanto es posible reducir el coste de fabricación.

Además, la formulación farmacéutica sólida de la presente invención tiene una alta robustez física de la formulación, una excelente propiedad de liberación de fármaco de una formulación administrada, y una excelente digestibilidad del excipiente, y especialmente, la propiedad de liberación de fármaco entre el intestino delgado y el intestino grueso es excelente. Y, la formulación farmacéutica sólida de la presente invención tiene una propiedad de controlar la velocidad de liberación del fármaco por la acción de un cierto tipo de ingrediente entérico y un ácido orgánico después de la formulación se digiere y desintegra con amilasa en el intestino delgado. De este modo, permite una variedad de propiedades de liberación sostenida tal como una administración oral de una sola vez al día y una reducción de un efecto secundario.

Breve descripción de los dibujos

La Fig. 1 es un gráfico que muestra características de disolución de las formulaciones farmacéuticas sólidas (en el Ejemplo 1 y el Ejemplo de Referencia 1).

La Fig. 2 es un gráfico que muestra características de disolución de las formulaciones farmacéuticas sólidas (en el Ejemplo 2 y el Ejemplo de Referencia 2).

La Fig. 3 es un gráfico que muestra características de disolución de las formulaciones farmacéuticas sólidas (en el Ejemplo 3 y el Ejemplo de Referencia 3).

La Fig. 4 es un gráfico que muestra características de disolución de las formulaciones farmacéuticas sólidas (en el Ejemplo 4 y Ejemplo de Referencia 4).

La Fig. 5 es un gráfico que muestra características de disolución de las formulaciones farmacéuticas sólidas (en el Ejemplo 5 y el Ejemplo de Referencia 5).

La Fig. 6 es un gráfico que muestra características de disolución de las formulaciones farmacéuticas sólidas (en el Ejemplo 6 y el Ejemplo de Referencia 6).

La Fig. 7 es un gráfico que muestra el cambio de la concentración plasmática media de cilostazol a lo largo del tiempo durante la administración de las formulaciones farmacéuticas sólidas (en los Ejemplos 4 - 6 y el Ejemplo de Referencia 7) (n = 7, media ± desviación típica).

Mejor modo de llevar a cabo la invención

La presente invención se ilustra con más detalle mediante los siguientes ejemplos y experimentos. Los ejemplos no cubiertos por el alcance de las reivindicaciones tienen fines ilustrativos.

Ejemplo 1

5 Se mezclaron almidón de maíz (nombre comercial: "Nisshoku Almidón de maíz", fabricado por Nippon Shokuhin Kako KK) (90 g), celulosa cristalina (nombre comercial: "CEOLUS PH301", fabricada por Asahi Kasei Corporation) (30 g), acetato succinato de hidroxipropilmetilcelulosa (nombre comercial: "AS-HF", fabricado por Shin-Etsu Chemical Co., Ltd) (30 g), y cilostazol (fabricado por Otsuka Pharmaceutical Co., Ltd.) (150 g), y la mezcla se puso en una amasadora de velocidad regulable (Número de modelo: NSK-150, fabricada por Okada Seiko KK), a continuación, a esto se le añadieron 37,5 ml de una solución acuosa de polisorbato 80 al 4% (que contenía 1,5 g de polisorbato 80) y agua purificada (92,5 g) agitando para proporcionar una composición de partida (Ejemplo 1 de Composición de partida).

10 La composición de partida se somete a granulación por extrusión con un granulador por extrusión equipado con un troquel de cúpula (diámetro del orificio: 0,6 mm, DomeGran DG-LI, fabricado por DALTON Co. LTD) para proporcionar gránulos húmedos. Los gránulos húmedos se trataron con un esferoidizador (Murmerizer QJ-400, fabricado por DALTON Co. LTD.) para regular la forma y el tamaño de los gránulos, y obtener de este modo la composición de partida de gránulos húmedos.

15 La composición de partida de gránulos húmedos se sometió a calentamiento y humidificación con un horno de vapor de agua (HEALSIO, fabricado por SHARP CORPORATION) en "modo de calentamiento" durante 20 minutos para que el almidón de maíz pueda ser pregelatinizado. Los gránulos calentados/humidificados de este modo se secaron en un horno de secado con aire a 60°C durante 6 horas para proporcionar una formulación farmacéutica sólida en forma de gránulos (Ejemplo 1).

Ejemplo 2

25 El almidón de maíz (nombre comercial: "Nisshoku Corn Starch", fabricado por Nippon Shokuhin Kako KK) (90 g), celulosa cristalina (nombre comercial: "CEOLUS PH301", fabricada por Asahi Kasei Corporation) (30 g), acetato succinato de hidroxipropilmetilcelulosa (nombre comercial: "AS-HF", fabricado por Shin-Etsu Chemical Co., Ltd) (30 g), y cilostazol (fabricado por Otsuka Pharmaceutical Co., Ltd.) (150 g) se mezclaron, y la mezcla se puso en una amasadora de velocidad regulable (número de modelo: NSK-150, fabricada por Okada Seiko KK), a continuación, se le añadieron a esto 37,5 ml de una solución acuosa de polisorbato 80 al 4% (que contenía 1,5 g de polisorbato 80) y agua purificada (67,5 g) con agitación para proporcionar una composición de partida (Composición de partida del Ejemplo 2).

35 La composición de partida se sometió a granulación por extrusión con un granulador por extrusión equipado con un troquel de cúpula (diámetro del orificio: 0,6 mm, DomeGran DG-LI, fabricado por DALTON Co. LTD) para proporcionar gránulos húmedos. Los gránulos húmedos fueron tratados con un esferoidizador (Murmerizer QJ-400, fabricado por DALTON Co. LTD.) para regular la forma y el tamaño de los gránulos, y obtener de este modo la composición de partida de gránulos húmedos.

40 La composición de partida de gránulos húmedos se sometió a calentamiento y humidificación con un horno de vapor de agua (HEALSIO, fabricado por SHARP CORPORATION) en "modo de calentamiento" durante 20 minutos para que el almidón de maíz pudiera ser pregelatinizado. Los gránulos así calentados/humidificados se secaron en un horno de secado con aire a 60°C durante 6 horas para proporcionar una formulación farmacéutica sólida en forma de gránulos (Ejemplo 2).

45 Ejemplo 3

50 Se mezclaron el almidón de maíz (nombre comercial: "Nisshoku Corn Starch", fabricado por Nippon Shokuhin Kako KK) (69 g), celulosa cristalina (nombre comercial: "CEOLUS PH301", fabricada por Asahi Kasei Corporation) (51 g), copolímero L de ácido metacrílico (nombre comercial: "Eudragit L100", fabricado por EVONIK) (30 g), y cilostazol (fabricado por Otsuka Pharmaceutical Co., Ltd.) (150 g), y la mezcla se puso en una amasadora de velocidad regulable (número de modelo: NSK-150, fabricado por Okada Seiko KK), a continuación, se añadió a esto con agitación agua purificada (130 g) para proporcionar una composición de partida (Composición de Partida del Ejemplo 3).

55 La composición de partida se sometió a granulación por extrusión con un granulador por extrusión equipado con un troquel de cúpula (diámetro del orificio: 0,6 mm, DomeGran DG-LI, fabricado por DALTON Co. LTD) para proporcionar gránulos húmedos. Los gránulos húmedos fueron tratados con un esferoidizador (Murmerizer QJ-400, fabricado por DALTON Co. LTD.) para regular la forma y el tamaño de los gránulos, y obtener de este modo la composición de partida de gránulos húmedos.

60 La composición de partida de gránulos húmedos se sometió a calentamiento y humidificación con un horno de vapor de agua (HEALSIO, fabricado por SHARP CORPORATION) en "modo de calentamiento" durante 20 minutos para que el almidón de maíz pudiera ser pregelatinizado. Los gránulos así calentados/humidificados se secaron en un horno de secado con aire a 60°C durante 6 horas para proporcionar una formulación farmacéutica sólida en forma de gránulos (Ejemplo 3).

Ejemplo 4

Se mezclaron almidón de maíz (nombre comercial: "Nisshoku Corn Starch", fabricado por Nippon Shokuhin Kako KK) (69 g), celulosa cristalina (nombre comercial: "CEOLUS PH301", fabricada por Asahi Kasei Corporation) (21 g), copolímero L de ácido metacrílico (nombre comercial: "Eudragit L100", fabricado por EVONIK) (15 g), copolímero S de ácido metacrílico (nombre comercial: "Eudragit S100", fabricado por EVONIK) (15 g), un almidón pregelatinizado (nombre comercial: "Amycol C", fabricado por NIPPON ALMIDÓN CHEMICAL CO., LTD.) (30 g), y cilostazol (fabricado por Otsuka Pharmaceutical Co., Ltd.) (150 g), y la mezcla se puso en una amasadora de velocidad variable (Número de modelo: NSK-150, fabricada por Okada Seiko KK), a continuación se añadieron a esto con agitación 75 ml de solución acuosa de polisorbato 80 al 4% (que contenía 3 g de polisorbato 80) y agua purificada (20 g) para proporcionar una composición de partida (Composición de Partida del Ejemplo 4).

La composición de partida se sometió a granulación por extrusión con un granulador por extrusión equipado con un troquel de cúpula (diámetro del orificio: 0,6 mm, DomeGran DG-LI, fabricado por DALTON Co. LTD) para proporcionar gránulos húmedos. Los gránulos húmedos fueron tratados con un esferoidizador (Murmerizer QJ-400, fabricado por DALTON Co. LTD.) para regular la forma y el tamaño de los gránulos, y obtener de este modo la composición de partida de gránulos húmedos.

La composición de partida de gránulos húmedos se sometió a calentamiento y humidificación con un horno de vapor de agua (HEALSIO, fabricado por SHARP CORPORATION) en "modo de calentamiento" durante 20 minutos para que el almidón de maíz pudiera ser pregelatinizado. Los gránulos así calentados/humidificados se secaron en un horno de secado con aire a 60°C durante 6 horas para proporcionar una formulación farmacéutica sólida en forma de gránulos (Ejemplo 4).

Ejemplo 5

Se mezclaron almidón de maíz (nombre comercial: "Nisshoku Corn Starch", fabricado por Nippon Shokuhin Kako KK) (69 g), celulosa cristalina (nombre comercial: "CEOLUS PH301", fabricada por Asahi Kasei Corporation) (21 g), copolímero S de ácido metacrílico (nombre comercial: "Eudragit S100", fabricado por EVONIK) (30 g), un almidón pregelatinizado (nombre comercial: "LYCATAB PGS", fabricado por ROQUETTE) (30 g), y cilostazol (fabricado por Otsuka Pharmaceutical Co., Ltd.) (150 g), y la mezcla se puso en una amasadora de velocidad regulable (número de modelo: NSK-150, fabricada por Okada Seiko KK), a continuación, se añadieron a esto con agitación 75 ml de solución acuosa de polisorbato 80 al 4% (que contenía 3 g de polisorbato 80) y agua purificada (20 g) para proporcionar una composición de partida (Composición de Partida del Ejemplo 5).

La composición de partida se sometió a granulación por extrusión con un granulador por extrusión equipado con un troquel de cúpula (diámetro del orificio: 0,6 mm, DomeGran DG-L1, fabricado por DALTON Co. LTD.) para proporcionar gránulos húmedos. Los gránulos húmedos fueron tratados con un esferoidizador (Murmerizer QJ-400, fabricado por DALTON Co. LTD.) para regular la forma y el tamaño de los gránulos, y obtener de este modo la composición de partida de gránulos húmedos.

La composición de partida de gránulos húmedos se sometió a calentamiento y humidificación con un horno de vapor de agua (HEALSIO, fabricado por SHARP CORPORATION) en "modo de calentamiento" durante 20 minutos para que el almidón de maíz pudiera ser pregelatinizado. Los gránulos así calentados/humidificados se secaron en un horno de secado con aire a 60°C durante 6 horas para proporcionar una formulación farmacéutica sólida en forma de gránulos (Ejemplo 5).

Ejemplo 6

Se mezclaron almidón de maíz (nombre comercial: "Nisshoku Corn Starch", fabricado por Nippon Shokuhin Kako KK) (69 g), celulosa cristalina (nombre comercial: "CEOLUS PH301", fabricada por Asahi Kasei Corporation) (21 g), copolímero S de ácido metacrílico (nombre comercial, "Eudragit S100", fabricado por EVONIK) (30 g), un almidón pregelatinizado (nombre comercial "LYCATAB PGS", fabricado por ROQUETTE) (30 g), ácido cítrico (6 g), y cilostazol (fabricado por Otsuka Pharmaceutical Co., Ltd.) (150 g), y la mezcla se puso en una amasadora de velocidad regulable (número de modelo: NSK-150, fabricada por Okada Seiko KK), a continuación, se añadieron a esto con agitación 75 ml de una solución acuosa de polisorbato 80 al 4% (que contenía 3 g de polisorbato 80) y agua purificada (20 g) para proporcionar una composición de partida (Composición de Partida del Ejemplo 6).

La composición de partida se sometió a granulación por extrusión con un granulador por extrusión equipado con un troquel de cúpula (diámetro del orificio: 0,5 mm, DomeGran DG-LI, fabricado por DALTON Co. LTD) para proporcionar gránulos húmedos. Los gránulos húmedos fueron tratados con un esferoidizador (Murmerizer QJ-400, fabricado por DALTON Co. LTD.) para regular la forma y el tamaño de los gránulos, y obtener de este modo la composición de partida de gránulos húmedos.

La composición de partida de gránulos húmedos se sometió a calentamiento y humidificación con un horno de vapor de agua (HEALSIO, fabricado por SHARP CORPORATION) en "modo de calentamiento" durante 20 minutos para que el almidón de maíz pudiera ser pregelatinizado. Los gránulos así calentados/humidificados se secaron en un horno de secado con aire a 60°C durante 6 horas para proporcionar una formulación farmacéutica sólida en forma de gránulos (Ejemplo 6).

Ejemplos de Referencia 1 a 6

Sin tratamiento calentamiento/humidificación, las composiciones de partida de gránulos húmedos (preparadas en el procedimiento en los Ejemplos 1 a 6) se secaron directamente en un horno de secado con aire a 60°C durante 6 horas para proporcionar formulaciones farmacéuticas sólidas en forma de gránulos (Ejemplos de Referencia 1 - 6).

Experimento 1

Utilizando las formulaciones farmacéuticas sólidas del Ejemplo 1 y el Ejemplo de Referencia 1 que se encuentran en forma de gránulos, se llevó a cabo el siguiente experimento. Cada una de las formulaciones se pesó en una cantidad equivalente a 100 mg de cilostazol, que se sometió al ensayo de disolución de acuerdo con las siguientes condiciones: Solución de ensayo: 900 ml de una solución acuosa de polisorbato 80 al 4%; Método de paletas (100 rpm). La absorción UV de las muestras recogidas en cada tiempo predeterminado se midió para determinar la tasa de disolución del medicamento. Dos horas después de comenzar el ensayo, se añadieron 0,18 g de amilasa (nombre comercial: "a-Amylase", fabricada por Wako Pure Chemical Industries, Limited) a cada solución de ensayo, y 4 horas después de comenzar el ensayo, se añadió a esto una solución tampón para ajustar el pH de cada solución de ensayo a 7,0.

Los resultados se muestran en la Fig. 1. En relación con el ejemplo de referencia 1, su disolución comenzó inmediatamente después de comenzar el ensayo de disolución, y la velocidad de liberación del fármaco apenas se vio afectada con una adición de amilasa o cambio de pH superior. Mientras que, con respecto al Ejemplo 1, la velocidad de liberación del fármaco aumentó bruscamente 4 horas después de empezar el ensayo de disolución, es decir, en el momento en que se cambió el pH; y después de 6 horas, la velocidad de liberación de fármaco del Ejemplo 1 superó la velocidad del Ejemplo de Referencia 1.

Experimento 2

Utilizando las formulaciones farmacéuticas sólidas del Ejemplo 2 y el Ejemplo de Referencia 2 que están en forma de gránulos, se llevó a cabo el siguiente experimento. Cada una de las formulaciones se pesó en una cantidad equivalente a 100 mg de cilostazol, que se sometió al ensayo de disolución de acuerdo con las siguientes condiciones: Solución de ensayo: 900 mL de solución acuosa de laurilsulfato de sodio al 0,3%; Método de paletas (100 rpm). La absorción UV de las muestras recogidas en cada tiempo predeterminado se midió para determinar la tasa de disolución del medicamento. Dos horas después de comenzar el ensayo, se añadieron a cada solución de ensayo 0,18 g de amilasa (Nombre comercial: "a-Amylase", fabricada por Wako Pure Chemical Industries, Limited), y 4 horas después de comenzar el ensayo, se añadió a esto una solución tampón para ajustar el pH de cada solución de ensayo a 7,1.

Los resultados se muestran en la Fig. 2. Dos horas después de comenzar el ensayo, mediante la adición de amilasa, el medicamento del Ejemplo 2 se disolvió rápidamente, y por lo tanto se confirmó que se había mantenido la acción del almidón pregelatinizado.

Experimentos 3-6

Utilizando los ejemplos 3 - 6 y los Ejemplos de Referencia 3 - 6, se llevó a cabo el mismo ensayo que en el Experimento 2 (Experimentos 3 - 6). Sin embargo, el reajuste del pH 4 horas después de comenzar el ensayo de disolución fue "7,1" para experimentos 3, 4 y 5, y "7,5" para el Experimento 6. En todos los casos, como resultado del Experimento 2, las disoluciones de los Ejemplos 3 - 6 fueron más sostenidas que las de los Ejemplos de Referencia 3 - 6 (Fig. 3 - 6).

En conclusión, de acuerdo con los resultados de los Experimentos 1 - 6, se ha encontrado que las formulaciones de la presente invención tienen dos propiedades, es decir, la liberación de un medicamento en cada formulación que contiene almidón pregelatinizado debido a la acción en la que la amilasa digiere el almidón, y adicionalmente, el control de la liberación del fármaco en función del pH debido a la adición de un ingrediente entérico.

Evaluación de Farmacocinética

Utilizando los gránulos que contienen cilostazol preparado en los Ejemplos 4 - 6, cada gránulo que contenía 100 mg de cilostazol se administró a 7 hombres adultos sanos después de la comida, y a continuación se llevó a cabo la

recogida de sangre a lo largo del tiempo y se midió la concentración de cilostazol en la sangre.

5 Y, de la misma manera, se administraron comprimidos de Pletaal® (que contenían 50 mg de cilostazol) disponible comercialmente (Ejemplo de Referencia 7) a 7 hombres adultos sanos después de la comida, y a continuación se llevó a cabo la recogida de sangre a lo largo del tiempo y se midió la concentración de cilostazol en sangre. Los resultados se muestran en la Tabla 1 y la Figura 7.

10 En comparación con el Ejemplo de Referencia, el momento de la C_{max} en todos los ejemplos podría retrasarse. Entre estos resultados, el resultado en el Ejemplo 6, que contenía el ácido orgánico exhibió mayores C_{max} y AUC que las de los Ejemplos 4 y 5. Mientras, las formulaciones de los Ejemplos 4 y 5 (especialmente, el Ejemplo 4) exhibieron una menor C_{max} en comparación con Ejemplo de Referencia, y, adicionalmente, un perfil farmacocinético que puede mantener la actividad de un medicamento a largo plazo.

15 El copolímero L de ácido metacrílico es un ingrediente entérico que se puede disolver a pH 6 o superior, y copolímero S de ácido metacrílico es un ingrediente entérico que se puede disolver a pH 7 o superior. De acuerdo con los resultados de los experimentos 3 - 5 en donde se muestran las velocidades de disolución de los Ejemplos 3 - 5, respectivamente, se ha encontrado que cuanto mayor sea el intervalo de pH al que se puede disolver el ingrediente entérico contenido, más lenta será la tasa de disolución con el fin de retrasar la disolución.

20 Como se muestra en la Fig. 7, sin embargo, cuando cada gránulo de la presente invención que contienen cilostazol se administró propiamente a adultos sanos, el resultado fue incompatible con el resultado de los ensayos de disolución (véanse, los resultados del Ejemplo 4 y el Ejemplo 5). Es decir, el gránulo cuyo intervalo de pH al que el ingrediente entérico puede ser disuelto es menor (es decir, Ejemplo 4, que tiene un menor intervalo de pH del mismo que el Ejemplo 5) tiene un perfil para producir la disolución gradual y produce el efecto mantenido sostenidamente.

25 Y, se ha encontrado que la formulación farmacéutica sólida que contiene una combinación de dos o más ingredientes entéricos que tienen diferentes intervalos de pH para la disolución (como en el Ejemplo 4) tiene un perfil farmacocinético para disminuir la C_{max} y mantener el nivel en sangre constante para producir el efecto mantenido sostenidamente durante un largo periodo después de la administración, en comparación con los casos en los que se utiliza un tipo de ingrediente entérico.

30 Por otro lado, en el caso del Ejemplo 6 que contiene un ingrediente entérico que tiene un mayor intervalo de pH para la disolución y contiene adicionalmente un ácido orgánico, se pensó que la disolución se retrasa más y más, incluso si el pH se eleva alrededor del medicamento puesto que el ácido orgánico retrasa el aumento de pH real. Sin embargo, en tanto el resultado del ensayo de disolución del Experimento 6 y el resultado del ensayo farmacocinético en la presente memoria, el medicamento del Ejemplo 6 se disolvió bruscamente después de aumentar el intervalo de pH al que el ingrediente entérico puede disolverse, aunque se observó un pequeño retraso de la disolución. Se ha encontrado que la formulación farmacéutica sólida que contiene adicionalmente un ácido orgánico (por ejemplo, ácido cítrico) junto con un ingrediente entérico (como en el Ejemplo 6) tiene un perfil farmacocinético para disolver una cantidad suficiente de medicamento durante un corto periodo después de cambiar el pH, a la vez que se reduce la disolución inicial.

35 Basándose en los resultados, se ha hecho posible diseñar una formulación de liberación sostenida para adaptarse a cualquier propósito seleccionando adecuadamente las composiciones de la presente invención, y también podría ser posible diseñar una formulación de liberación sostenida que pueda mantener un nivel en sangre constante de un medicamento a largo plazo combinando la presente formulación de liberación sostenida y una formulación de liberación no sostenida normal.

[Tabla 1]

Formulación	AUC _t (ng·hr/mL)	C _{max} (ng/mL)	T _{max} (hr)	AUC _∞ (ng·hr/mL)
Ejemplo de Referencia 7 (50 mg)	5555	715	2,4	5973
Ejemplo 4 (100 mg)	6679	351	11,1	15114
Ejemplo 5 (100 mg)	7282	524	7,1	12029
Ejemplo 6 (100 mg)	9810	747	7,4	11305

Nota) "hr" indica hora u horas.

AUC_t: Área Bajo la Curva de correlación entre el nivel de plasma y el transcurso del tiempo (en la regla trapezoidal)

AUC_∞: Área Bajo la Curva de correlación entre el nivel de plasma y el transcurso del tiempo hasta tiempo infinito

C_{max}: Concentración máxima en plasma

T_{max}: Tiempo hasta la concentración máxima en plasma

REIVINDICACIONES

1. Una formulación farmacéutica sólida que comprende
 - (a) cilostazol, (b) un almidón pregelatinizado en una cantidad de 10 a 90% en peso basado en el peso total de la formulación, (c) uno o más tipos de ingredientes entéricos y (d) un ácido orgánico.
2. La formulación farmacéutica sólida de la reivindicación 1, en donde el ácido orgánico está contenido de 0,5 a 5% en peso.
3. La formulación farmacéutica sólida de la reivindicación 1 o 2, en donde el ácido orgánico es ácido cítrico.
4. La formulación farmacéutica sólida de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en donde el uno o más tipos de ingredientes entéricos comprenden acetato succinato de hidroxipropilmetilcelulosa, ftalato de hidroxipropilmetilcelulosa, carboximetilcelulosa, copolímero L de ácido metacrílico y/o copolímero S de ácido metacrílico.
5. La formulación farmacéutica sólida de la reivindicación 3 en donde los ingredientes entéricos comprenden copolímero S de ácido metacrílico.
6. La formulación farmacéutica sólida de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en donde el almidón pregelatinizado es almidón de maíz pregelatinizado.
7. La formulación farmacéutica sólida de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, que se prepara mediante las siguientes etapas (i) y (ii):
 - (i) mezclando cilostazol, un almidón y uno o más tipos de ingredientes entéricos para preparar una composición de partida, y
 - (ii) sometiendo la composición de partida a una pregelatinización del almidón.
8. La formulación farmacéutica sólida de la reivindicación 7, en donde el almidón en (i) es uno o una mezcla que consiste en un almidón, un almidón parcialmente pregelatinizado y/o un almidón pregelatinizado, siempre que el almidón en (i) no sea solo un almidón pregelatinizado.
9. La formulación farmacéutica sólida de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, que está en forma de una partícula.
10. La formulación farmacéutica sólida de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, que está en forma de un gránulo o un polvo.
11. La formulación farmacéutica sólida de la reivindicación 10, que se prepara mediante una técnica de granulación por extrusión.
12. Una formulación de cápsula que comprende la formulación farmacéutica sólida de las reivindicaciones 9, 10 y/u 11.
13. Una formulación en comprimido que comprende la formulación farmacéutica sólida de las reivindicaciones 9, 10 y/u 11.
14. Un método para preparar la formulación farmacéutica sólida de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, en donde el almidón es pregelatinizado mediante calentamiento durante el procedimiento de la preparación.
15. El método de la reivindicación 14, en donde el calentamiento está acompañado de humidificación.
16. La formulación farmacéutica sólida de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11 que se prepara mediante el método de la reivindicación 14 o 15.
17. Una formulación de cápsula que se carga con un gránulo o polvo de liberación rápida que contiene cilostazol, y el gránulo o polvo de una cualquiera o más de las reivindicaciones 9 a 11.

Fig. 1

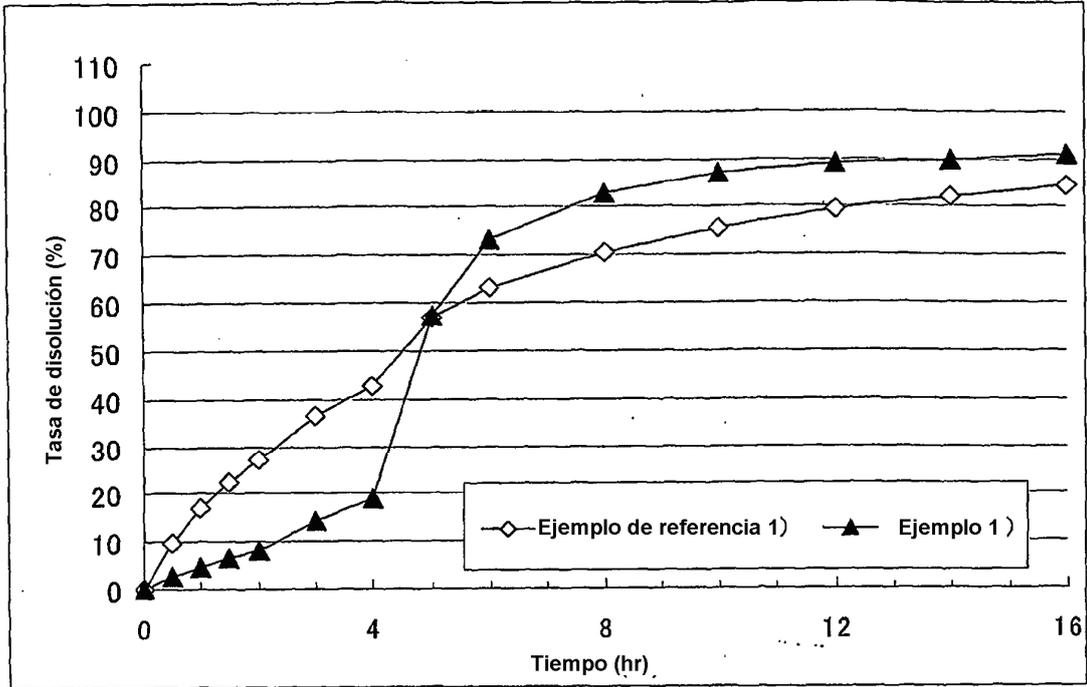


Fig. 2

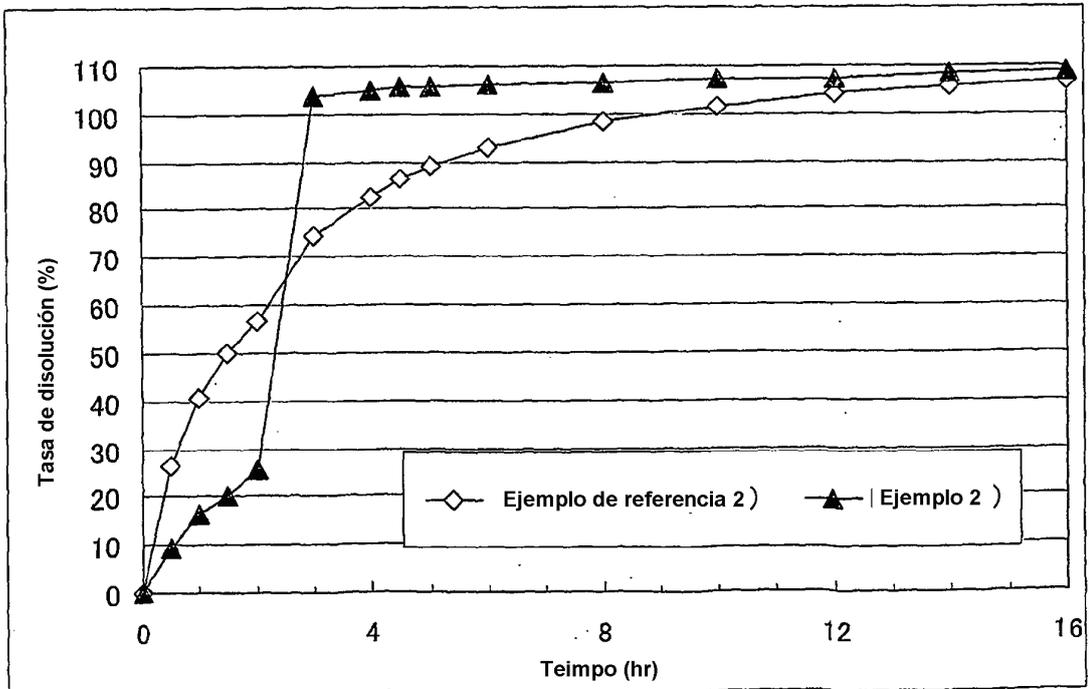


Fig. 3

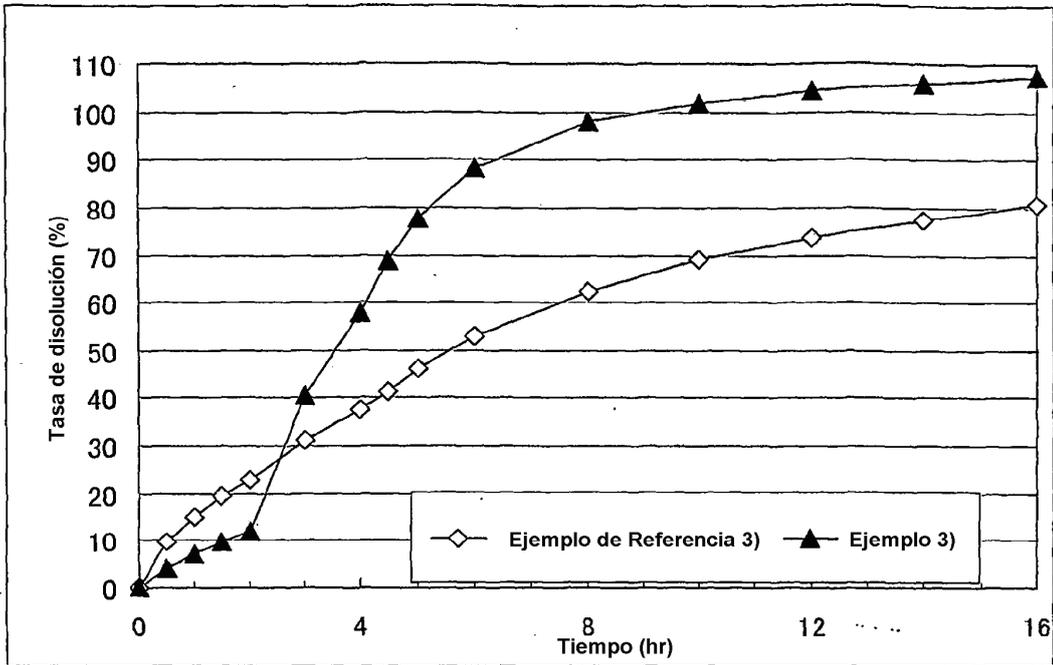


Fig. 4

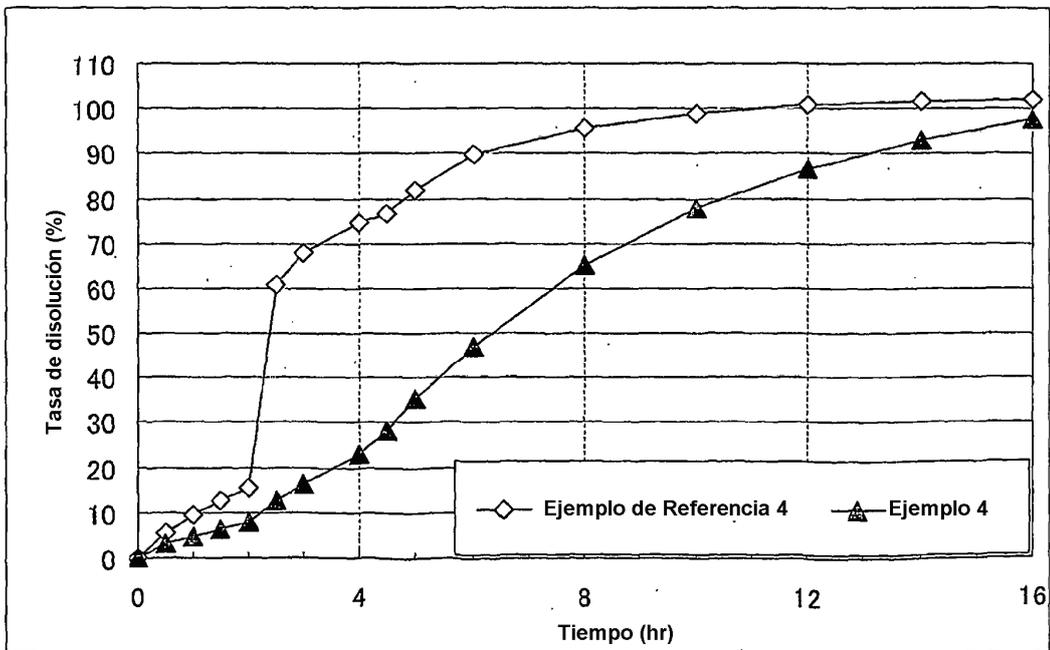


Fig. 5

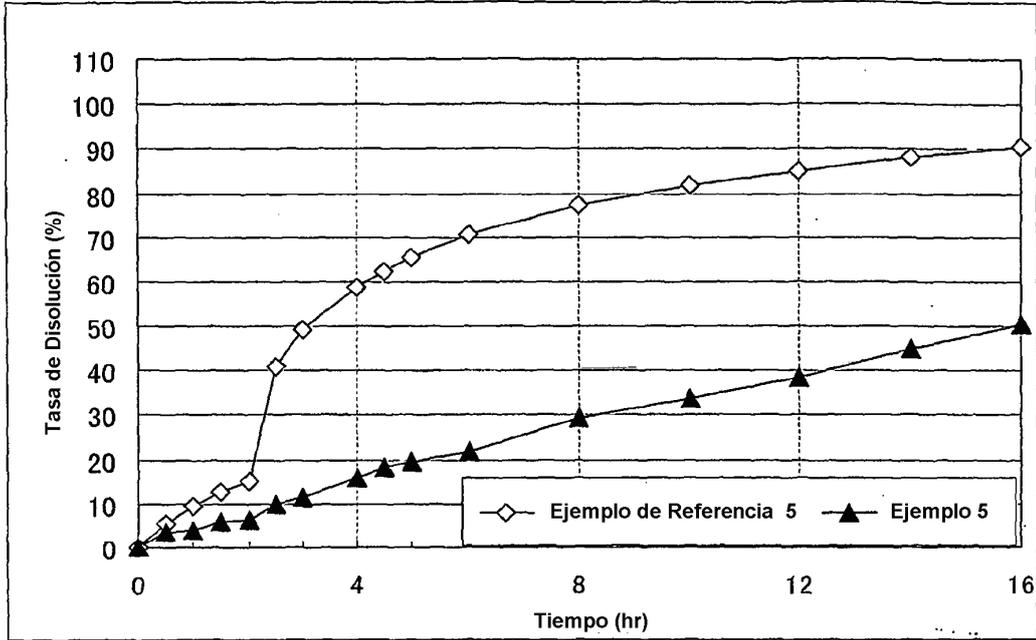


Fig. 6

