

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 603 747**

51 Int. Cl.:

A61K 31/439	(2006.01) A61K 31/47	(2006.01)
A61K 31/18	(2006.01)	
A61K 47/10	(2006.01)	
A61K 47/26	(2006.01)	
A61K 47/32	(2006.01)	
A61K 47/38	(2006.01)	
A61P 13/02	(2006.01)	
A61P 13/08	(2006.01)	
A61K 9/20	(2006.01)	
A61K 9/48	(2006.01)	

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **02.02.2010 PCT/JP2010/051393**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **12.08.2010 WO10090172**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **02.02.2010 E 10738504 (9)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **31.08.2016 EP 2394648**

54 Título: **Composición farmacéutica para administración oral**

30 Prioridad:

04.02.2009 US 149854 P

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

01.03.2017

73 Titular/es:

**ASTELLAS PHARMA INC. (100.0%)
3-11, Nihonbashi-Honcho 2-chome
Chuo-ku, Tokyo 103-8411, JP**

72 Inventor/es:

**YASUJI TAKEHIKO;
KINOSHITA NORIYUKI;
YOSHINO HIROYUKI;
KAWAHAMA SHUUYA;
SAKO KAZUHIRO y
SUGIHARA AKIO**

74 Agente/Representante:

MARTÍN BADAJOZ, Irene

Observaciones:

Véase nota informativa (Remarks, Remarques o Bemerkungen) en el folleto original publicado por la Oficina Europea de Patentes

ES 2 603 747 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

COMPOSICIÓN FARMACÉUTICA PARA ADMINISTRACIÓN ORAL

5 CAMPO TÉCNICO

[0001]

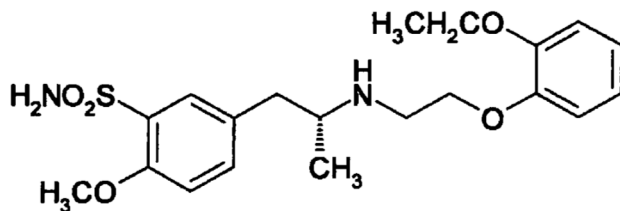
La presente invención está relacionada con una composición farmacéutica para administración oral que comprende una parte de liberación modificada, capaz de controlar la liberación de tamsulosina, y una parte de liberación inmediata, capaz de rápidamente liberar solifenacina.

- 10 Más específicamente, la presente invención está relacionada con un comprimido para administración oral que comprende (1) una capa que comprende una parte de liberación modificada que comprende tamsulosina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, y un polímero que forma un hidrogel, y (2) una capa que comprende una porción de liberación inmediata que comprende solifenacina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma y al menos una sustancia hidrofílica del grupo que consiste en D-manitol, maltosa, polietilenglicol, y polivinilpirrolidona.

15 ESTADO DE LA TÉCNICA

[0002]

La tamsulosina es (R)-5-(2-([2-(2-etoxifenoxi)etil]amino)propil)-2-metoxibenceno-1-sulfonamida de la siguiente fórmula estructural. Este compuesto fue descrito por primera vez, así como también sales farmacéuticamente aceptables del mismo, en la bibliografía de patente 1.



20 [Chem.1]

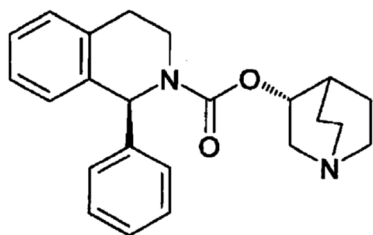
[0003]

- 25 Tamsulosina o sus sales son conocidas por tener una actividad de bloquear el receptor adrenérgico α_{1A} . En particular, el hidrocloreto de tamsulosina tiene una actividad de bloquear receptores α_1 en la uretra y la próstata, y es ampliamente empleado como un agente para tratar disuria asociada con hiperplasia benigna de próstata, reduciendo la presión prostática en el perfil de tensión de la uretra. Ha sido confirmado clínicamente que el hidrocloreto de tamsulosina es efectivo en el tratamiento de síntomas del tracto urinario inferior, y por lo tanto, el hidrocloreto de tamsulosina es un fármaco extremadamente útil para uso clínico. La tamsulosina es comercializada como Harnal (marca registrada) en Japón, Flomax (marca registrada) en los Estados Unidos, y Omnic (marca registrada) en Europa.

30 [0004]

La solifenacina está representada por la siguiente fórmula estructural, y su nombre químico es (R)-quinuclidin-3-il (S)-1-fenil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-2-carboxilato.

[Chem 2]



[0005]

Ha sido reportado que la solifenacina o sus sales tienen una actividad antagonista selectiva excelente frente a receptores muscarínicos M_3 , y son útiles como un agente para uso en un método para prevenir o tratar enfermedades urinarias tales como incontinencia urinaria y polaquiuria en polaquiuria neurogénica, vejiga neurogénica, enuresis nocturna, vejiga inestable, citoespasmos, y cistitis crónica; enfermedades respiratorias tales como enfermedades pulmonares obstructivas crónicas, bronquitis crónica, asma, y rinitis; y enfermedades digestivas tales como síndrome del intestino irritable, colitis espástica, y diverticulitis (ver bibliografía de patentes 2).

[0006]

En particular, la solifenacina tiene una alta selectividad por receptores M_3 localizados en la musculación lisa, tejidos glandulares, o similares, en comparación con receptores M_2 localizados en el corazón o similares, y es útil como un antagonista de receptores M_3 con menos efectos secundarios sobre el corazón o similares, en particular, como un agente para uso en un método para prevenir o tratar incontinencia urinaria y poliaquiuria, enfermedades pulmonares obstructivas crónicas, bronquitis crónica, asma, rinitis, y similares. La solifenacina es comercializada como un agente para uso en un método para tratar urgencia urinaria, frecuencia urinaria, e incontinencia imperiosa en vejiga hiperactiva, como Vesicare (marca registrada) en Japón, VESicare (marca registrada) en los Estados Unidos, y Vesicare (marca registrada) en Europa.

Composiciones farmacéuticas que comprenden comprimidos de solifenacina son conocidos entre otros de EP-A-1 832 288, EP 1 852 117 o WO 2009/012987.

Adicionalmente, JP 2004 175 796 describe comprimidos desleíbles para su uso en la cavidad bucal.

[0007]

Una formulación de liberación modificada que contiene tamsulosina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma es conocida (por ejemplo, bibliografía de patentes 3 y 4), y es comercializada como Omnic OCAS (marca registrada).

Esto proporciona una formulación de liberación modificada con un perfil de niveles de fármaco en sangre que muestra un ratio pico/depresión que es inferior al de una formulación convencional de liberación modificada. La formulación de liberación modificada no solamente reduce la ocurrencia de efectos secundarios tales como anemia ortostática, sino que también es de esperar que incremente la dosis o mantenga la eficacia durante un largo período. Además, pueden evitarse efectos derivados de la comida sobre los niveles de fármaco en sangre, y es de esperar un mayor perfil de seguridad en vista del cumplimiento de dosificación del fármaco (bibliografía de patentes 5).

[0008]

Para tratar síntomas del tracto urinario inferior, asociados con hiperplasia benigna de próstata, están descritas una composición farmacéutica que contiene tamsulosina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma y solifenacina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, más específicamente, una composición farmacéutica para tratar síntomas del tracto urinario inferior, asociados con hiperplasia benigna de próstata, y una invención que se refiere a un uso combinado de ambos fármacos (bibliografía de patentes 6).

[0009]

La tamsulosina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma es efectiva para su uso en un método para tratar síntomas en la micción y, por contraste, la solifenacina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma es efectiva para su uso en un método para tratar síntomas de retención, y por lo tanto, ambos compuestos presentan efectos contradictorios. Sin embargo, el uso combinado de ambos fármacos de manera inesperada resultó en la mejora adicional de síntomas de retención sin la reducción en la mejora de síntomas de micción, en comparación con una administración única de cada fármaco individualmente.

[0010]

Debido a que se confirmó que la terapia combinada empleando tamsulosina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma y solifenacina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma era clínicamente efectiva para tratar

síntomas del tracto urinario inferior asociado con hiperplasia benigna de próstata, es deseable proporcionar al campo médico una formulación combinada (eso es, una formulación única) que contenga ambos fármacos para mejorar el cumplimiento de dosificación del fármaco. Como una realización de la formulación combinada para presentar eficientemente los efectos obtenibles por el uso combinado, mientras se mantiene la ocurrencia disminuida de los efectos secundarios y se conservan las eficacias, se puede proponer una formulación combinada de una formulación de liberación modificada que contiene tamsulosina con una formulación ordinaria (una formulación de liberación inmediata) que contiene solifenacina. No obstante, debido a que las velocidades de disolución del fármaco en ambas formulaciones son diferentes una de otra, incluso si se prepara una formulación única (es decir, la formulación combinada) a partir de ambas formulaciones, es deseable que la velocidad de liberación del fármaco en cada formulación contenida en la formulación única no sea alterada en exceso.

LISTADO DE CITAS

BIBLIOGRAFÍA DE PATENTES

[0011]

- [bibliografía de patentes 1] Publicación de Patente Japonesa sin examinar (Kokai) No. 56-110665
 15 [bibliografía de patentes 2] Patente en Estados Unidos No. 6.017.927 (corresponde a la Publicación Internacional No. WO96/20194)
 [bibliografía de patentes 3] Publicación Internacional No. WO94/06414
 [bibliografía de patentes 4] Publicación Internacional No. WO2004/078212
 [bibliografía de patentes 5] Publicación de Solicitud de Patente en Estados Unidos 2005-0100603
 20 [bibliografía de patentes 6] Publicación Internacional No. WO2009/013846

RESUMEN DE LA INVENCION

PROBLEMA TÉCNICO

[0012]

Los presentes inventores usaron los mismos componentes de los productos actuales, es decir, Vesicare (denominación del producto) con una tasa de liberación del fármaco rápida (85% en 30 minutos) y una formulación de liberación del fármaco modificada Omnic OCAS (denominación del producto), para preparar una formulación única (es decir, una formulación combinada)

(Ejemplo Comparativo 1 descrito más adelante).

Más específicamente, se prepararon comprimidos de dos capas que consisten en una porción de liberación modificada que contiene tamsulosina, óxido de polietileno, polietilenglicol y estearato de magnesio, y una porción de liberación inmediata que contiene solifenacina, lactosa, almidón de maíz, hidroxipropilmetilcelulosa, y estearato de magnesio. Se realizó un ensayo de disolución usando los comprimidos de dos capas para encontrar de manera inesperada:

[1] que la tasa de disolución de solifenacina disminuyó, y fue menor del 85% en 30 min, y

[2] que el porcentaje máximo de disolución de solifenacina fue menor del 90%.

35 Cuando la tasa de disolución o el porcentaje máximo de disolución de la solifenacina disminuye, preocupa que se produzca una disponibilidad inferior en el organismo vivo, es decir, biodisponibilidad, y, como resultado, no se puedan obtener efectos farmacológicos equivalentes a aquellos obtenidos mediante el uso combinado de las formulaciones actuales (formulaciones de un único fármaco).

[0013]

40 Un objeto de la presente invención es proporcionar al campo médico una formulación única (una formulación combinada) que comprende una porción de liberación modificada que contiene tamsulosina y una porción de liberación inmediata que contiene solifenacina, más específicamente, (1) proporcionar una formulación única (una formulación combinada) que tiene tasas de disolución de ambos fármacos (en particular, una tasa de disolución de solifenacina en la porción de liberación inmediata) similar a las de las formulaciones actuales de un único fármaco, y (2) proporcionar una
 45 formulación única (una formulación combinada) que tiene porcentajes máximos de disolución de ambos fármacos (en particular, un porcentaje máximo de disolución de solifenacina en la porción de liberación inmediata) de 90% o más, y que tiene una biodisponibilidad equivalente a las de las formulaciones actuales de un único fármaco.

SOLUCIÓN AL PROBLEMA

[0014]

Los resultados arriba indicados, es decir, el retraso de la tasa de disolución de solifenacina del comprimido de dos capas y la reducción en el porcentaje máximo de disolución de solifenacina, fueron destacadamente inesperados para los presentes inventores, porque la solubilidad de solifenacina en agua es de 610 mg/mL, y por lo tanto, la solifenacina está clasificada como sustancia soluble en agua de acuerdo con la expresión de solubilidad descrita en la Farmacopea Japonesa, y además, la formulación actual [Vesicare (marca registrada)] ha sido designada como una formulación de liberación inmediata.

[0015]

Como una diferencia en el entorno del organismo vivo entre la administración del comprimido de dos capas y una administración de cada formulación (formulación de un único fármaco), se puede destacar que la porción de liberación modificada está cercana a la porción de liberación inmediata, y por lo tanto, la solifenacina disuelta de la porción de liberación inmediata existe cerca de la porción de liberación modificada que contiene otro fármaco.

En particular, es inesperado que haya una posibilidad de que la solifenacina "soluble" en agua sea disuelta e incorporada a la porción de liberación modificada que contiene un polímero formador de hidrogel.

[0016]

Los tiempos de desintegración de las formulaciones de liberación inmediata con un único fármaco, las cuales están compuestas por los mismos componentes que aquellos de polvos mezclados para una porción de liberación inmediata preparados en los Ejemplos 1 a 3 y el Ejemplo Comparativo 1 descritos más adelante, respectivamente, se muestran en la Figura 1, y los tiempos de liberación del fármaco de las formulaciones de liberación inmediata de un único fármaco, se muestran en la Figura 2. Cuando se emplearon los mismos componentes (solifenacina, lactosa, almidón de maíz, hidroxipropilmetilcelulosa, y estearato de magnesio) que aquellos de la formulación actual, mostrados como el polvo mezclado para una porción de liberación inmediata descrito en el Ejemplo Comparativo 1 en estas Figuras, esta formulación presentó una desintegración rápida y una liberación de fármaco rápida. Este resultado fue diferente del de la formulación única (formulación combinada), y por lo tanto, el resultado del comprimido de dos capas como una formulación única (formulación combinada) fue notablemente inesperada.

En estas circunstancias, los presentes inventores centraron su atención en la mejora de la tasa de liberación de solifenacina y el máximo porcentaje de disolución de solifenacina, y han realizado intensos estudios, y han completado la presente invención.

[0017]

La presente invención proporciona:

[1] Un comprimido para administración oral que comprende (1) una capa que comprende una porción de liberación modificada que comprende tamsulosina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, y un polímero que forma un hidrogel, y (2) una capa que comprende una porción de liberación inmediata que comprende solifenacina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma y al menos una sustancia hidrofílica del grupo que consiste en D-manitol, maltosa, polietilenglicol, y polivinilpirrolidona.

[2] El comprimido para administración oral de acuerdo con [1], donde la porción de liberación inmediata es desintegrada y/o disuelta antes de que la porción de liberación modificada forme un gel.

[3] El comprimido para administración oral de acuerdo con [1] o [2], donde 70% o más de solifenacina está disuelta después de 15 minutos de acuerdo con una prueba de disolución, método 1 (método de la cesta; 100 rpm) descrito en la Farmacopea Japonesa.

[4] El comprimido para administración oral de acuerdo con [1] o [2], donde 85% o más de solifenacina está disuelta después de 15 minutos.

[5] El comprimido para administración oral de acuerdo con [3], donde 90% o más de solifenacina está disuelta después de 60 minutos.

[6] El comprimido para administración oral de acuerdo con [3], donde 85% o más de solifenacina está disuelta después de 30 minutos y 90% o más de solifenacina está disuelta después de 60 minutos.

[7] El comprimido para administración oral de acuerdo con una cualquiera de [1] a [6], donde la sustancia hidrofílica representa del 5% en peso al 99% en peso.

[8] El comprimido para administración oral de acuerdo con una cualquiera de [1] a [7], donde se emplea una sustancia hidrofílica o dos o más sustancias hidrofílicas seleccionadas del grupo que consiste en polietilenglicol, maltosa, y polivinilpirrolidona, como aglutinante.

[9] El comprimido para administración oral de acuerdo con una cualquiera de [1] a [8], donde manitol, como la sustancia hidrofílica, es empleado como relleno.

[10] El comprimido para administración oral de acuerdo con una cualquiera de [1] a [9], donde el polímero formador de hidrogel tiene una viscosidad de 4000 mPa·s o más en una solución acuosa al 1% (25°C).

5 [11] El comprimido para administración oral de acuerdo con [10], donde el polímero formador de hidrogel es un polímero o dos o más polímeros seleccionados del grupo que consiste en óxido de polietileno, hidroxipropilmetilcelulosa, carboximetilcelulosa de sodio, y un polímero de carboxivinilo.

[12] El comprimido para administración oral de acuerdo con [11], donde el polímero formador de hidrogel es un óxido de polietileno.

10 [13] El comprimido para administración oral de acuerdo con [12], donde el óxido de polietileno tiene una viscosidad – peso molecular medio de 5.000.000 o mayor.

[14] El comprimido para administración oral de acuerdo con una cualquiera de [1] a [13], donde el polímero formador de hidrogel representa del 5% en peso al 95% en peso.

15 [15] El comprimido para administración oral de acuerdo con una cualquiera de [1] a [14], donde la porción de liberación modificada además contiene un aditivo que permite que el agua penetre dentro de la formulación.

[16] El comprimido para administración oral de acuerdo con [15], donde el aditivo que permite que el agua penetre dentro de la formulación tiene una solubilidad tal que la cantidad de agua necesaria para disolver 1 g del aditivo es 5 mL o menor.

20 [17] El comprimido para administración oral de acuerdo con [16], donde el aditivo que permite que el agua penetre dentro de la formulación representa del 3% en peso al 80% en peso.

[18] El comprimido para administración oral de acuerdo con una cualquiera de [1] a [17], el cual es un comprimido para tratar síntomas del tracto urinario inferior asociados a hiperplasia benigna de próstata.

[19] El comprimido para administración oral de acuerdo con una cualquiera de [1] a [18], el cual es un comprimido de múltiples capas.

25 EFECTOS VENTAJOSOS DE LA INVENCION

[0018]

La presente invención proporciona una composición farmacéutica para administración oral que comprende una porción de liberación modificada que contiene tamsulosina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, y una porción de liberación inmediata que contiene solifenacina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma. La composición farmacéutica de la presente invención tiene una liberación de fármaco similar a la de cada formulación de un único fármaco, y por lo tanto, se puede proporcionar una formulación única (formulación combinada) capaz de proporcionar efectos farmacológicos equivalentes a aquellos de las formulaciones de un único fármaco. Además, se espera que mejore el cumplimiento de dosificación del fármaco, debido a que el número de formulaciones a ser administradas disminuye.

35 BREVE DESCRIPCION DE LAS FIGURAS

[0019]

[Fig. 1] La Figura 1 es un gráfico que muestra los tiempos de desintegración de las formulaciones de liberación inmediata de un único fármaco, las cuales están compuestas de los mismos componentes que aquellos de los polvos mezclados para una porción de liberación inmediata preparados en los Ejemplos 1 a 3 de la presente invención y en el Ejemplo Comparativo 1, respectivamente.

[Fig. 2] La Figura 2 es un gráfico que muestra los perfiles de liberación del fármaco de las formulaciones de liberación inmediata de un único fármaco, las cuales están compuestas por los mismos componentes que aquellos de los polvos mezclados para una porción de liberación inmediata preparados en los Ejemplos 1 a 3 de la presente invención y en el Ejemplo Comparativo 1, respectivamente.

45 [Fig. 3] La Figura 3 es un gráfico que muestra los perfiles de disolución de las composiciones farmacéuticas preparadas en los Ejemplos 1 a 3 de la presente invención y en el Ejemplo Comparativo 1.

[0020]

Con respecto al tiempo de desintegración para cada formulación de liberación inmediata de un único fármaco, mostrado en la Figura 1, y la liberación de fármaco de cada formulación de liberación inmediata con un único fármaco, mostrada en la Figura 2, la formulación de liberación inmediata con un único fármaco, compuesta por los mismos componentes que aquellos del polvo mezclado para una porción de liberación inmediata preparada en el Ejemplo Comparativo 1, exhibieron una desintegración rápida, y una liberación de fármaco rápida, en la cual la disolución se completó en 15 minutos, así como las formulaciones de liberación inmediata con un único fármaco, compuestas por los mismos componentes que aquellos de los polvos mezclados para una porción de liberación inmediata preparados en los Ejemplos 1 a 3, respectivamente.

Con respecto a las formulaciones únicas (formulaciones combinadas), tal y como se muestra en la Figura 3, a pesar de que las formulaciones de liberación inmediata con un único fármaco mostraron la misma desintegración rápida y la misma solubilidad rápida, la solifenacina soluble en agua fue disuelta e incorporada a la porción de liberación modificada que contiene un polímero formador de hidrogel, en la composición farmacéutica preparada en el Ejemplo Comparativo 1, y sorprendentemente la tasa de liberación del fármaco no alcanzó el 90%, y no se observó la liberación completa del fármaco.

DESCRIPCIÓN DE LAS REALIZACIONES

[0021]

De aquí en adelante se explicarán realizaciones de la presente invención.

El término "formulación con un único fármaco", tal y como empleado aquí, significa una realización de una formulación que contiene un fármaco.

El término "formulación combinada", tal y como empleado aquí, también es referido como "formulación única", y significa una realización de una formulación que contiene dos o más fármacos en la formulación. El término "formulación combinada" incluye una formulación que contiene subformulaciones funcionalmente diferentes tales como la porción de liberación modificada y la porción de liberación inmediata en la presente invención.

[0022]

El término "porción de liberación modificada", tal y como empleado aquí, significa una realización contenida en una formulación única, y una porción que controla la liberación del fármaco.

El término "porción de liberación inmediata", tal y como empleado aquí, significa una realización contenida en la formulación única, y una porción que rápidamente libera el fármaco de la composición farmacéutica (en el caso de un fármaco "soluble", "liberación" tiene casi el mismo significado que "disolución").

El término "porcentaje máximo de disolución", tal y como empleado aquí, significa el porcentaje de disolución cuando una tasa de disolución del fármaco de la composición farmacéutica alcanza una meseta en un ensayo de disolución en condiciones predeterminadas.

[0023]

La composición farmacéutica para administración oral de la presente invención se explicará de aquí en adelante.

La tamsulosina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, la cual se puede emplear en la presente invención, está fácilmente disponible mediante su preparación de acuerdo con los métodos descritos en JP 56-110665 y JP 62-114952, o métodos modificados del mismo.

[0024]

La tamsulosina puede formar sales farmacéuticamente aceptables con diversos ácidos inorgánicos y orgánicos. Se pueden emplear estas sales farmacéuticamente aceptables en la presente invención. Ejemplos de sales incluyen sales con ácidos inorgánicos tales como ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, y ácido fosfórico; sales con ácidos inorgánicos tales como ácido fumárico, ácido málico, ácido cítrico y ácido succínico; sales con metales alcalinos tales como el sodio y el potasio; y sales con metales alcalinotérreos tales como el calcio y el magnesio. Se puede emplear el hidrocloreto de tamsulosina en otra realización. Estas sales se pueden preparar mediante un método convencional.

[0025]

La dosis de tamsulosina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma se puede determinar adecuadamente para cada paciente de acuerdo con, por ejemplo, la vía de administración, los síntomas de una enfermedad, la edad y el sexo de un paciente a ser tratado, o similares.

Cuando el hidrocloreto de tamsulosina es administrado oralmente a un adulto, la dosis diaria es aproximadamente de 0,1 mg a 1,6 mg como el ingrediente activo, y es administrado por vía oral una vez al día.

[0026]

5 La solifenacina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, la cual se puede emplear en la presente invención, está fácilmente disponible mediante su preparación de acuerdo con el método descrito en WO 96/20194, o un método modificado del mismo.

[0027]

10 La tamsulosina puede formar sales farmacéuticamente aceptables con diversos ácidos inorgánicos y orgánicos. Se pueden emplear estas sales farmacéuticamente aceptables en la presente invención. Ejemplos de sales incluyen sales de adición ácida con ácidos minerales tales como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido yodhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, y ácido fosfórico; y sales de adición ácida con ácidos orgánicos tales como ácido fórmico, ácido acético, ácido propiónico, ácido oxálico, ácido malónico, ácido succínico, ácido fumárico, ácido maleico, ácido láctico, ácido málico, ácido cítrico, ácido tartárico, ácido carbónico, ácido pícrico, ácido metanosulfónico, ácido etanosulfónico y ácido glutámico. Se puede emplear el succinato de solifenacina en otra realización. Estas sales se pueden preparar mediante un método convencional.

[0028]

La dosis de solifenacina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma se puede determinar de manera apropiada para cada paciente de acuerdo con, por ejemplo, la vía de administración, los síntomas de una enfermedad, la edad y el sexo del paciente a ser tratado, o similares.

20 Cuando el succinato de solifenacina es administrado oralmente a un adulto, la dosis diaria es aproximadamente de 0,01 mg/kg a 100 mg/kg como el ingrediente activo, y es administrado una vez o dividido en dos a cuatro dosis por día.

Alternativamente, cuando es administrado por vía intravenosa a un adulto, la dosis es de 0,01 mg/kg/dosis a 10 mg/kg/dosis, y la dosis es administrada una vez o varias veces al día.

[0029]

25 El contenido de cada fármaco no está particularmente limitado, siempre y cuando esté en una cantidad efectiva para el tratamiento o la prevención. El contenido de cada fármaco por formulación es, por ejemplo, 85% en peso o menos, 80% en peso o menos como otra realización, 50% en peso o menos como otra realización adicional, y 10% en peso o menos como otra realización adicional.

[0030]

30 La "porción de liberación modificada" en la presente invención comprende tamsulosina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma y un polímero que forma un hidrogel, y una base hidrofílica (de aquí en adelante a veces referida como un aditivo que permite que el agua penetre en la formulación).

35 La "porción de liberación modificada" está definida aquí como una porción en la cual el punto que muestra un porcentaje de disolución del fármaco del 50% de la composición farmacéutica es de 3 horas a 15 horas desde el comienzo de un ensayo de disolución, cuando el ensayo de disolución es llevado a cabo en conformidad con un ensayo de disolución, método 1 (método de la cesta, 100 rpm) descrito en la Farmacopea Japonesa.

[0031]

40 El polímero formador de hidrogel, el cual se puede emplear en la presente invención, no está particularmente limitado, siempre y cuando tenga propiedades, tales como la viscosidad y similares en el momento de la gelificación, que mantienen la forma de la formulación casi completamente gelificada contra la motilidad del tracto digestivo acompañado por la digestión de alimentos, y migran la formulación gelificada hacia el colon en el tracto digestivo inferior, mientras mantiene la forma en cierta medida. Como el polímero formador de hidrogel se puede emplear un polímero que tiene una alta viscosidad a la hora de gelificar, tal como un polímero con una viscosidad de 4000 mPa·s o más en una solución acuosa al 1% a 25°C.

45 [0032]

Las propiedades de un polímero dependen de su peso molecular, y un polímero con un peso molecular mayor es preferible como el polímero formador de hidrogel, el cual se puede emplear en la presente invención.

Ejemplos de polímero con un peso molecular mayor incluyen óxido de polietileno con un peso molecular promedio de 5.000.000 o más, un peso molecular promedio de 7.000.000 o más en otra realización, un peso molecular promedio de 5.000.000 a 8.000.000 en otra realización adicional, y un peso molecular promedio de 7.000.000 a 8.000.000 en otra realización adicional.

5 [0033]

Ejemplos del polímero incluyen:

10 óxido de polietileno (PEO) [por ejemplo, nombres comerciales, Polyox WSR-308 (peso molecular promedio: 8.000.000, viscosidad: 10000-15000 mPa·s (solución acuosa al 1% a 25°C)), Polyox WSR-303 (peso molecular promedio: 7.000.000, viscosidad: 7500-10000 mPa·s (solución acuosa al 1% a 25°C)), Polyox WSR Coagulante (peso molecular promedio: 5.000.000, viscosidad: 5500-7500 mPa·s (igual que en el caso anterior)), cada uno fabricado por Dow];

15 hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC) [como ejemplos, nombres comerciales, Metolose 90SH100000 (viscosidad: 4100-5600 mPa·s (disolución acuosa al 1% a 20°C)), y Metolose 90SH30000 (viscosidad: 25000-35000 mPa·s (solución acuosa al 2% a 20°C)), cada uno fabricado por Shin-Etsu Chemical Co, Ltd.]; carboximetilcelulosa sódica (CMC-Na) [por ejemplo, nombres comerciales, Sunrose F-1000MC (peso molecular promedio: 420.000, viscosidad: 8000-12000 mPa·s (igual que en el caso anterior)), y HEC DAICEL SE900 (peso molecular promedio: 1.560.000, viscosidad: 4000-5000 mPa·s (igual que en el caso anterior)), fabricado por Daicel Chemical Industries, Ltd.]; y polímeros de carboxivinilo [por ejemplo Carbopol 940 (peso molecular promedio: aproximadamente 2.500.000), fabricado por B. F. GoodRich Chemical]]. El óxido de polietileno se puede emplear en otra realización.

[0034]

20 Estos polímeros formadores de hidrogel se pueden emplear solos, o como una combinación adecuada de dos o más de los mismos. Cuando se mezclan dos o más polímeros que tienen una viscosidad o un peso molecular promedio más allá de los rangos específicos arriba mencionados, y la mezcla resultante tiene las mismas propiedades dentro de los rangos específicos, la mezcla de los polímeros está incluida en los polímeros formadores de hidrogel que se pueden emplear en la presente invención.

25 [0035]

30 Para liberar un fármaco en el colon de un ser humano, es preferible que parte de la formulación gelificada permanezca en el colon después de al menos 6 a 8 horas, preferiblemente 12 horas o más, desde la administración de la formulación. La preparación de una formulación formadora de hidrogel que tenga tales propiedades, varía según el tamaño de la formulación, el tipo de polímeros, propiedades de un fármaco y un aditivo que permite que el agua penetre en la formulación, el contenido del mismo, y similares. Para una formulación de 600 mg o menos por comprimido, el contenido de polímero formador de hidrogel con respecto al peso de la formulación es, por ejemplo, del 5% en peso al 95% en peso, y preferiblemente del 10% en peso al 90% en peso en otra realización, y el contenido del polímero formador de hidrogel con respecto al peso de la porción de liberación modificada es, por ejemplo, del 10% en peso al 95% en peso, y preferiblemente del 15% en peso al 90% en peso en otra realización. El contenido por formulación es preferiblemente de 40 mg o más, y de 60 mg y más en otra realización. Cuando el contenido es inferior a estos valores, existe una posibilidad de que no se alcance suficiente liberación sostenida, debido a la erosión en el tracto digestivo por un largo período de tiempo.

[0036]

40 El aditivo que permite que el agua penetre en la formulación (también referido como "base hidrofílica"), el cual se puede emplear en la presente invención, no está particularmente limitado, siempre y cuando sea una sustancia capaz de impartir, a la formulación, la propiedad que asegura la penetración de agua en la formulación. Ejemplos de la base hidrofílica incluyen una sustancia que tiene una solubilidad tal que la cantidad de agua necesaria para disolver 1 g de la base hidrofílica a 20±5°C sea 5 mL o menos, y 4 mL o menos en otra realización. Cuando la base hidrofílica tiene una mayor solubilidad en agua, el efecto que permite que el agua penetre en la formulación es mayor.

45 Ejemplos de base hidrofílica incluyen:

polímeros solubles en agua, tales como polietilenglicol [PEG: por ejemplo, nombres comerciales PEG 400, PEG 1500, PEG 4000, PEG 6000, y PEG 20000 (fabricados por NOF Corporation)], y polivinilpirrolidona (PVP: por ejemplo, nombre comercial PVP K30 (fabricado por BASF)] ;

alcoholes de azúcar, tales como D-sorbitol y xilitol;

50 sacáridos, tales como la sacarosa, maltosa anhidra, D-fructosa, dextrano (por ejemplo, Dextrano 40), y glucosa,

surfactantes, tales como polioxietilen polioxipropilen glicol [por ejemplo, Pluronic F68 (fabricado por Asahi Denka y similares)];

sales, tales como el cloruro de sodio y cloruro de magnesio;

5 ácidos orgánicos, tales como el ácido cítrico y el ácido tartárico; aminoácidos, tales como glicina, Q-alanina, y clorhidrato de lisina ; y

aminosacáridos, tales como la meglumina. En otra realización, se pueden emplear PEG6000, PVP, D-sorbitol, o similares. Estas bases hidrofílicas se pueden emplear solas, o como una combinación apropiada de dos o más de las mismas.

[0037]

10 El contenido de la base hidrofílica puede variar de acuerdo con diversos factores, tales como las propiedades (solubilidad, efecto terapéutico, y similares) y el contenido de un fármaco, solubilidad de la base hidrofílica, propiedades del polímero formador de hidrogel, condiciones de un sujeto a ser administrado, y similares, pero es preferida una cantidad en la cual la gelificación es casi completamente alcanzada durante la retención de la formulación en el tracto digestivo superior. El tiempo de retención de un fármaco en el tracto digestivo superior varía según las especies y los
15 individuos, pero los de perros y seres humanos tras la administración, son de aproximadamente 2 horas y de aproximadamente 4 a 5 horas, respectivamente [Br. J. Clin. Pharmac., (1988) 26, 435-443]. En humanos, el contenido de la base hidrofílica es preferiblemente una cantidad con la cual la gelificación de la formulación es lograda casi completamente después de 4 a 5 horas desde la administración de la misma. El contenido es, por ejemplo, aproximadamente de 3% en peso a 80% en peso (aproximadamente 3% en peso a 60% en peso en otra realización)
20 con respecto al peso de la formulación, y por ejemplo, aproximadamente de 5% en peso a 80% en peso (aproximadamente de 5% en peso a 60% en peso en otra realización) con respecto al peso de la porción de liberación modificada.

[0038]

25 La sustancia hidrofílica que forma la "porción de liberación inmediata" empleada en la presente invención, no está particularmente limitada, siempre y cuando la porción de liberación inmediata se pueda desintegrar y/o disolver. En otra realización, la sustancia hidrofílica no está particularmente limitada, siempre y cuando la porción de liberación inmediata se pueda desintegrar casi completamente antes de que la porción de liberación modificada forme un gel. El estado "casi completamente" se puede detectar o determinar cuando la sustancia hidrofílica que forma la matriz de la porción de liberación inmediata está casi completamente desintegrada visualmente en las condiciones del ensayo de disolución. El
30 estado "casi completamente" se puede detectar o determinar, en base a los resultados del ensayo de disolución, cuando el 70% o más del fármaco (85% o más en otra realización, y 90% o más en otra realización adicional) está disuelto en 15 minutos, o cuando 85% o más del fármaco (90% o más en otra realización) está disuelto en 30 minutos y 90% o más está disuelto en 60 minutos. El porcentaje máximo de disolución en la porción de liberación inmediata está definido por mostrar el porcentaje de disolución del fármaco de la composición farmacéutica después de 60 minutos en las
35 condiciones en que se lleva a cabo el ensayo de disolución, en conformidad con un ensayo de disolución, método 2 (método de la paleta, 50 rpm a 200 rpm) descrito en la Farmacopea Japonesa, o un ensayo de disolución llevado a cabo en conformidad con un ensayo de disolución, método 1 (método de la cesta, 50 rpm a 200 rpm) descrito en la Farmacopea Japonesa.

[0039]

40 Ejemplos de sustancia hidrofílica incluyen D- manitol, maltosa, polietilenglicol y polivinilpirrolidona.

[0040]

La porción de liberación inmediata comprende solifenacina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma y al menos una sustancia hidrofílica. La sustancia hidrofílica puede tener funciones como relleno y/o aglutinante. Como el relleno, se pueden emplear D-manitol, maltosa, polietilenglicol, o polivinilpirrolidona. Como el aglutinante, se pueden
45 emplear maltosa, polietilenglicol, o polivinilpirrolidona. Ejemplos de polietilenglicol (PEG) incluyen PEG 400, PEG 1500, PEG 4000, PEG 6000 y PEG 20000 (nombres comerciales, cada uno fabricado por NOF Corporation). Ejemplos de polivinilpirrolidona (PVP) incluyen Kollidon K25 y K90 Kollidon (nombres comerciales, cada uno fabricado por BASF).

[0041]

50 Con respecto al estado de la sustancia hidrofílica que existe en la porción de liberación inmediata, la presente invención incluye una realización en la cual la sustancia hidrofílica está contenida uniformemente en la porción de liberación inmediata, y una realización en la cual la sustancia hidrofílica existe de manera no uniforme en la interfaz de la porción de liberación inmediata.

Las sustancias hidrofílicas se pueden emplear solas, o como una combinación adecuada de dos o más de las mismas.

El contenido de la sustancia hidrofílica es, por ejemplo, de 2% en peso a 40% por peso (de 4% en peso a 35% por peso en otra realización) con respecto a la formulación, y de 5% en peso a 95% en peso (10% en peso a 90% en peso en otra realización, y de 20% en peso a 80% en peso en otra realización) con respecto a la porción de liberación inmediata.

5 [0042]

Se pueden emplear adecuadamente diversos aditivos farmacéuticos para preparar la composición farmacéutica de la presente invención, si se desea, y no están especialmente limitados, siempre y cuando sean farmacéuticamente y farmacológicamente aceptables. Ejemplos de aditivo farmacéutico incluyen un aglutinante, un estabilizante, un agente desintegrante, un acidulante, un agente efervescente, un edulcorante artificial, un saborizante, un lubricante, un agente colorante, un tampón, un antioxidante y un surfactante.

[0043]

Ejemplos del aglutinante incluyen goma arábica, hidroxipropilmetilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, e hidroxietilcelulosa.

[0044]

15 Ejemplos de estabilizante incluyen óxido férrico amarillo, óxido férrico rojo, y óxido de hierro negro. La composición farmacéutica para administración oral de la presente invención preferiblemente contiene óxido férrico amarillo u óxido férrico rojo como el estabilizante para el óxido de polietileno. Cuando el estabilizante es añadido mediante mezcla física en la matriz, el contenido del estabilizante es, por ejemplo, del 1% en peso al 20% en peso (del 3% en peso al 15% en peso en otra realización) con respecto al peso de la formulación. Por ejemplo, el contenido de óxido férrico rojo es, por ejemplo, del 5% en peso al 20% en peso (del 10% en peso al 15% en peso en otra realización) con respecto al peso de la formulación. El contenido de óxido férrico amarillo es, por ejemplo, del 1% en peso al 20% en peso (del 3% en peso al 10% en peso en otra realización). Cuando el estabilizante está recubierto por un recubrimiento pelicular, el contenido es, por ejemplo, del 0,3% en peso al 2% en peso (del 0,5% en peso al 1,5% en peso en otra realización) con respecto al peso del comprimido. En este caso, la concentración de óxido férrico amarillo u óxido férrico rojo contenido en la película es, por ejemplo, del 5% en peso al 50% en peso (del 10% en peso al 20% en peso en otra realización). El término “mezcla física en la matriz”, tal y como empleado aquí, significa, por ejemplo, un método en el cual un fármaco, óxido de polietileno, y el(los) óxido(s) férrico(s) están uniformemente dispersos, y como resultado, el fármaco y el óxido férrico están uniformemente dispersos en PEO como la base principal de la formulación. El término “recubrimiento pelicular”, tal y como empleado aquí, significa, por ejemplo, un método en el cual el(los) óxido(s) férrico(s) se disuelven o suspenden en una solución de polímero soluble en agua, tal como hidroxipropilmetilcelulosa, y comprimidos que han sido previamente preparados se recubren con esta solución o suspensión para formar una capa fina. El óxido férrico amarillo y/u óxido férrico rojo que se pueden emplear en la presente Invención, pueden existir en cualquier lugar en la formulación. El(los) óxido(s) férrico(s) puede(n) estar contenidos, por ejemplo, en la película mediante recubrimiento pelicular o similares, en gránulos mediante granulación o similares, en la matriz (por ejemplo, alrededor del óxido de polietileno), o similares.

35 [0045]

Ejemplos del agente desintegrante incluyen almidón de maíz, fécula de patata, carmelosa de calcio, carmelosa de sodio, e hidroxipropilcelulosa de baja sustitución.

Ejemplos del acidulante incluyen ácido cítrico, ácido tartárico, y ácido málico.

Ejemplos del agente efervescente incluyen bicarbonato de sodio.

40 Ejemplos del edulcorante artificial incluyen sacarina sódica, glicirricinato dipotásico, aspartamo, estevia, y taumatina.

Ejemplos del saborizante incluyen limón, lima-limón, naranja, y mentol.

Ejemplos del lubricante incluyen estearato de magnesio, estearato de calcio, sucroésteres de ácidos grasos, polietilenglicol, talco, y ácido esteárico.

[0046]

45 Ejemplos del agente colorante incluyen amarillo alimenticio No. 4, amarillo alimenticio No. 5, rojo alimenticio No. 3, rojo alimenticio No. 102, y azul alimenticio No. 3.

Ejemplos del tampón incluyen ácido cítrico, ácido succínico, ácido fumárico, ácido tartárico, ácido ascórbico, y sales de los mismos; ácido glutámico, glutamina, glicina, ácido aspártico, alanina, arginina, y sales de los mismos; y óxido de magnesio, óxido de zinc, hidróxido de magnesio, ácido fosfórico, ácido bórico, y sales de los mismos.

Ejemplos del antioxidante incluyen ácido ascórbico, dibutil hidroxitolueno, y galato de propilo.

Ejemplos del surfactante incluyen polisorbato 80, laurilsulfato de sodio, y aceite de ricino polioxiétilen hidrogenado.

Estos aditivos farmacéuticos se pueden añadir apropiadamente solos, o como una combinación de dos o más de los mismos, en una cantidad apropiada.

- 5 Cada aditivo farmacéutico puede estar contenido en una cantidad tal, que los efectos deseados de la presente invención puedan ser alcanzados.

[0047]

- 10 Ejemplos de la composición farmacéutica (formulación) de la presente invención incluyen comprimidos preparados mediante un método conocido per se, por ejemplo, comprimidos de múltiples capas, tales como un comprimido de dos capas en el cual se laminan la porción de liberación modificada y la porción de liberación inmediata, un comprimido de múltiples capas en el cual se laminan una pluralidad de las porciones de liberación modificada y de las porciones de liberación inmediata, y un comprimido de tres capas en el cual una capa libre de fármaco de una sustancia hidrofílica y/o una sustancia insoluble en agua, está atrapada entre la porción de liberación modificada y la porción de liberación inmediata; un comprimido recubierto en seco, el cual tiene la porción de liberación modificada como un núcleo interno y 15 la porción de liberación inmediata como un núcleo exterior; y un comprimido recubierto con una película, en el cual la porción de liberación modificada como un núcleo está recubierta con la porción de liberación inmediata mediante recubrimiento pelicular.

[0048]

- 20 De aquí en adelante el procedimiento de fabricación de la composición farmacéutica de la presente invención se explicará en detalle.

(1) Etapas de pulverización y mezcla

- 25 El dispositivo y el método empleados en la etapa de pulverización no están particularmente limitados, siempre y cuando los fármacos y los aditivos apropiados se puedan pulverizar farmacéuticamente. Ejemplos del dispositivo incluyen un molino de martillos, un molino de bolas, un molino de chorros, y un molino coloidal. Las condiciones para la pulverización se pueden seleccionar apropiadamente y no están especialmente limitadas.

El dispositivo y el método empleados en la etapa de mezcla subsiguiente a la etapa de pulverización, no están particularmente limitados, siempre y cuando los componentes se puedan mezclar uniformemente farmacéuticamente.

[0049]

(2) Porción de liberación modificada: etapa de granulación

- 30 El dispositivo y el método empleados en esta etapa no están particularmente limitados, siempre y cuando el polímero formador de hidrogel se pueda granular empleando un líquido atomizador.

- 35 Ejemplos de granulación incluyen un método de granulación por agitación a alta velocidad, un método de granulación por pulverización, un método de granulación en lecho fluidizado, un método de granulación por extrusión, un método de granulación en tambor giratorio, y un método de granulación por atomización; y dispositivos empleados en estos métodos. En otra realización se pueden emplear un método y un dispositivo de granulación en lecho fluidizado, y en otra realización adicional se pueden emplear un método y un dispositivo de granulación en lecho fluidizado giratorio. El producto granulado resultante se puede secar. El método de secado no está particularmente limitado, siempre y cuando el producto granulado se pueda secar farmacéuticamente.

[0050]

- 40 (3) Porción de liberación inmediata: etapa de granulación

El dispositivo y el método empleados en esta etapa no están particularmente limitados, siempre y cuando los fármacos se puedan granular empleando un líquido atomizador.

- 45 Ejemplos de granulación incluyen un método de granulación en lecho fluidizado, una granulación por fusión, un método de granulación por agitación a alta velocidad, un método de granulación por pulverización, un método de granulación por extrusión, un método de granulación en tambor giratorio, un método de granulación por atomización, y un método de granulación por vía seca; y dispositivos empleados en estos métodos. En otra realización se puede emplear un método de granulación en lecho fluidizado.

Como un aglutinante empleado en granulación por vía húmeda, es preferible una sustancia hidrofílica y, por ejemplo, puede emplearse polietilenglicol, maltosa, o polivinilpirrolidona. Estos aglutinantes se pueden emplear solos, o como una combinación apropiada de dos o más de los mismos.

5 Las condiciones para preparar el líquido atomizador se pueden seleccionar apropiadamente y no están particularmente limitadas.

El producto granulado resultante se puede secar. El método de secado no está particularmente limitado, siempre y cuando el producto granulado se pueda secar farmacéuticamente.

[0051]

(4) Etapa de formación

10 El dispositivo y el método empleados en esta etapa no están particularmente limitados, siempre y cuando se pueda formar la composición farmacéutica de la presente invención. Ejemplos del método incluyen:

un método en el cual los fármacos y aditivos apropiados se mezclan sin granulación ni secado, y se moldean directamente por compresión para obtener comprimidos,

15 un método en el cual se lleva a cabo la etapa de granulación, se añade un lubricante al producto granulado resultante, y la mezcla es moldeada por compresión para obtener comprimidos;

un método para preparar comprimidos de dos capas mediante laminación de la porción de liberación modificada y de la porción de liberación inmediata; un método para preparar comprimidos de múltiples capas mediante laminación de una pluralidad de porciones de liberación modificada y de porciones de liberación inmediata;

20 un método para preparar comprimidos de múltiples capas mediante la adición de una capa libre de fármaco entre la porción de liberación modificada y la porción de liberación inmediata; y

un método para preparar comprimidos recubiertos en seco que tienen la porción de liberación modificada como un núcleo interno y la porción de liberación inmediata como un núcleo externo. En otra realización se puede emplear un método para preparar comprimidos de dos capas.

25 Ejemplos de máquinas de fabricación de comprimidos incluyen una máquina de fabricación de comprimidos de múltiples capas y una prensa de aceite.

Las condiciones para la fabricación de comprimidos tales como la presión de fabricación de comprimidos no están particularmente limitadas, siempre y cuando se puedan preparar comprimidos de dos capas y comprimidos de múltiples capas. Cuando se preparan los comprimidos de dos capas, se laminan un producto granulado para la primera capa y otro producto granulado para la segunda capa, y se comprimen bajo una presión de fabricación de comprimidos de aproximadamente 2 kN a aproximadamente 20 kN para preparar los comprimidos de dos capas. En otra realización, un producto granulado para la primera capa es comprimido bajo una presión de fabricación de comprimidos de aproximadamente 0,1 kN a aproximadamente 10 kN, y otro producto granulado para la segunda capa es situado sobre la primera capa y es comprimido bajo una presión de fabricación de comprimidos de aproximadamente 2 kN a aproximadamente 20 kN para preparar los comprimidos de dos capas. Cuando se preparan comprimidos de múltiples capas, se puede ajustar adecuadamente una presión de fabricación de comprimidos para llevar a cabo la compresión.

La dureza del comprimido resultante no está particularmente limitada, siempre y cuando el comprimido no sea dañado durante el proceso de fabricación y distribución. La dureza puede ser, por ejemplo, de 2 a 20 N.

[0052]

(5) Recubrimiento pelicular

40 Después de la fabricación de comprimidos, los comprimidos obtenidos se pueden recubrir con una película.

El método de recubrimiento pelicular no está particularmente limitado, siempre y cuando los comprimidos se puedan recubrir farmacéuticamente. Ejemplos de recubrimiento incluyen recubrimiento en bombo y recubrimiento por inmersión.

Estos agentes de recubrimiento pelicular se pueden añadir solos, o como una combinación de dos o más de los mismos, en una cantidad apropiada. El método de recubrimiento pelicular no está particularmente limitado, siempre y cuando se pueda formar una película. La tasa de recubrimiento es, por ejemplo, de 1% a 10%.

Cuando un núcleo como la porción de liberación modificada es recubierta con la porción de liberación inmediata, para preparar comprimidos recubiertos por una película, puede atomizarse un líquido atomizador, preparado mediante

disolución o dispersión de los componentes de la porción de liberación inmediata en un disolvente tal como agua, sobre el núcleo, para obtener comprimidos recubiertos por una película. La tasa de recubrimiento no está particularmente limitada, siempre y cuando se pueda formar la película de la porción de liberación inmediata. La tasa de recubrimiento es, por ejemplo, de 1% a 20%.

- 5 Después del recubrimiento pelicular, los comprimidos resultantes recubiertos por una película se pueden secar. El método de secado no está particularmente limitado, siempre y cuando los comprimidos recubiertos por una película se puedan secar farmacéuticamente. Las condiciones de secado no están particularmente limitadas, siempre y cuando sean apropiadamente seleccionados en vista de, por ejemplo, la estabilidad de la formulación. El contenido inicial de agua después del recubrimiento pelicular es, preferiblemente, de 0,1% a 2%, de acuerdo con, por ejemplo, la
- 10 estabilidad.

[0053]

La composición farmacéutica para administración oral de la presente invención se puede emplear como una composición farmacéutica para tratar síntomas del tracto urinario inferior, asociados con hiperplasia benigna de próstata.

- 15 El proceso de fabricación de la composición farmacéutica de la presente invención no está particularmente limitada, siempre y cuando se pueda producir la formulación farmacéutica deseada combinando de manera apropiada los métodos arriba descritos, o métodos conocidos per se.

Ejemplos

[0054]

- 20 La presente invención se ilustrará adicionalmente por, pero en ningún caso estará limitada a, los siguiente Ejemplos, Ejemplos Comparativos, y Ejemplos Experimentales.

[0055]

Ejemplo 1

(1) Preparación de polvo mezclado para la porción de liberación modificada

- 25 Un líquido atomizador fue preparado disolviendo 1,2 partes de macrogol 8000 en 4,8 partes de agua, con agitación, y suspendiendo 0,1 partes de hidrocloreto de tamsulosina previamente pulverizado, en esta solución. En un dispositivo de granulación en lecho fluidizado, fueron cargadas 8,8 partes de macrogol 8000 y 50 partes de PEO [POLYOX (marca registrada) WSR-303, fabricado por Dow], y granuladas por atomización del líquido atomizador. El producto granulado resultante fue secado, y 60,1 partes del producto granulado secado fueron mezcladas con 0,3 partes de estearato de
- 30 magnesio, para preparar un polvo mezclado para una porción de liberación modificada.

[0056]

(2) Preparación de polvo mezclado para la porción de liberación inmediata

- Un líquido atomizador fue preparado disolviendo 1 parte de maltosa en 4 partes de agua, con agitación. Después de mezclar y pulverizar 0,6 partes de succinato de solifenacina y 2,4 partes de manitol, la mezcla pulverizada resultante y
- 35 5,9 partes de manitol fueron cargadas en un dispositivo granulador en lecho fluidizado, y granulados atomizando el líquido atomizador. El producto granulado resultante fue secado, y 9,9 partes del producto granulado secado fueron mezcladas con 0,1 partes de estearato de magnesio para preparar un polvo mezclado para una porción de liberación inmediata.

[0057]

- 40 (3) Fabricación de comprimidos y recubrimiento

El polvo mezclado resultante para una porción de liberación modificada y el polvo mezclado resultante para una porción de liberación inmediata se constituyeron en comprimidos, usando una máquina rotatoria para fabricación de comprimidos de múltiples capas, para obtener una formulación (comprimidos de dos capas) de la presente invención. Los comprimidos de dos capas resultantes fueron recubiertos por atomización con un líquido atomizador, previamente

45 preparado disolviendo y dispersando 5,04 partes de hidroxipropilmetilcelulosa, 0,95 partes de macrogol 6000 y 1,26 partes de óxido férrico amarillo para obtener una composición farmacéutica (comprimidos recubiertos por una película) de la presente invención.

[0058]

Ejemplo Experimental 1

La composición farmacéutica preparada en el Ejemplo 1 fue sometido a un ensayo de disolución llevado a cabo en conformidad con un ensayo de disolución, método 2 (método de la paleta, 50 rpm) descrito en la Farmacopea Japonesa. El volumen de líquido de ensayo fue de 900 mL. Los porcentajes de disolución de solifenacina después de 15 minutos, 30 minutos y 60 minutos desde el comienzo del ensayo se muestran en la Tabla 1.

[0059]

Ejemplo 2

(1) Preparación de polvo mezclado para la porción de liberación modificada.

Un líquido atomizador fue preparado disolviendo 1,2 partes de macrogol 8000 en 4,8 partes de agua, con agitación, y suspendiendo 0,1 partes de hidrocloreto de tamsulosina previamente pulverizado en esta solución. En un dispositivo granulador de lecho fluidizado, fueron cargadas 8,8 partes de macrogol 8000 y 50 partes de PEO [POLYOX (marca registrada) WSR-303, fabricado por Dow], y granuladas por atomización del líquido atomizador. El producto granulado resultante fue secado, y 60,1 partes del producto granulado seco fueron mezcladas con 0,3 partes de estearato de magnesio, para preparar un polvo mezclado para una porción de liberación modificada.

[0060]

(2) Preparación de polvo mezclado para la porción de liberación inmediata

Después de que 0,6 partes de succinato de solifenacina y 2,4 partes de manitol fueran mezcladas y pulverizadas, la mezcla pulverizada resultante, 5,9 partes de manitol, 1 parte de PEG 8000, y 0,1 partes de estearato de magnesio fueron mezcladas para preparar un polvo mezclado para una porción de liberación inmediata.

[0061]

(3) Fabricación de comprimidos

El polvo mezclado resultante para una porción de liberación modificada y el polvo mezclado resultante para una porción de liberación inmediata se constituyeron en comprimidos, empleando una prensa de aceite para obtener una composición farmacéutica (comprimidos de dos capas) de la presente invención.

[0062]

Ejemplo 3

(1) Preparación de polvo mezclado para la porción de liberación modificada.

Un líquido atomizador fue preparado disolviendo 1,2 partes de macrogol 8000 en 4,8 partes de agua con agitación, y suspendiendo 0,1 partes del hidrocloreto de tamsulosina previamente pulverizado, en esta solución. En un dispositivo de granulación en lecho fluidizado, fueron cargadas 8,8 partes de macrogol 8000 y 50 partes de PEO [POLYOX (marca registrada) WSR-303, fabricado por Dow], y granuladas por atomización del líquido atomizador. El producto granulado resultante fue secado, y 60,1 partes del producto granulado secado fueron mezcladas con 0,3 partes de estearato de magnesio, para preparar un polvo mezclado para una porción de liberación modificada.

(2) Preparación de polvo mezclado para la porción de liberación inmediata

Un líquido atomizador fue preparado disolviendo 0,5 partes de polivinilpirrolidona (PVP K90) en 4 partes de agua, con agitación. Después de mezclar y pulverizar 0,6 partes de succinato de solifenacina y 2,4 partes de manitol, la mezcla pulverizada resultante y 6,4 partes de manitol fueron cargadas en un dispositivo granulador en lecho fluidizado, y granulados atomizando el líquido atomizador. El producto granulado resultante fue secado, y 9,9 partes del producto granulado secado fueron mezcladas con 0,1 partes de estearato de magnesio, para preparar un polvo mezclado para una porción de liberación inmediata.

(3) Fabricación de comprimidos

El polvo mezclado resultante para una porción de liberación modificada y el polvo mezclado resultante para una porción de liberación inmediata se constituyeron en comprimidos, empleando una máquina rotatoria para fabricación de comprimidos de múltiples capas, para obtener una formulación (comprimidos de dos capas) de la presente invención.

[0063]

Ejemplo Comparativo 1

(1) Preparación de polvo mezclado para la porción de liberación modificada

Un líquido atomizador fue preparado disolviendo 1,2 partes de macrogol 8000 en 4,8 partes de agua con agitación, y suspendiendo 0,1 partes del hidrocloreto de tamsulosina previamente pulverizado en esta solución. En un dispositivo de granulación en lecho fluidizado, fueron cargadas 8,8 partes de macrogol 8000 y 50 partes de PEO [POLYOX (marca registrada) WSR-303, fabricado por Dow], y granuladas por atomización del líquido atomizador. El producto granulado resultante fue secado, y 60,1 partes del producto granulado secado fueron mezcladas con 0,3 partes de estearato de magnesio, para preparar un polvo mezclado para una porción de liberación modificada.

(2) Preparación de polvo mezclado para la porción de liberación inmediata

Un líquido atomizador fue preparado disolviendo 204 partes de hidroxipropilmetilcelulosa 2910 en 1.836 partes de agua, con agitación. Después de que 340 partes de succinato de solifenacina y 1.360 partes de lactosa fueran mezcladas y pulverizadas, la mezcla pulverizada resultante, 2.125 partes de lactosa y 1.020 partes de almidón de maíz fueron cargadas en un dispositivo granulador en lecho fluidizado, y granulados atomizando el líquido atomizador. El producto granulado resultante fue secado, y 1.188 partes del producto granulado secado fueron mezcladas con 12 partes de estearato de magnesio, para preparar un polvo mezclado para una porción de liberación inmediata.

(3) Fabricación de comprimidos

El polvo mezclado resultante para una porción de liberación modificada y el polvo mezclado resultante para una porción de liberación inmediata se constituyeron en comprimidos, empleando una prensa de aceite para obtener una composición farmacéutica (comprimidos de dos capas) para comparación.

[0064]

Ejemplo Experimental 2

Las composiciones farmacéuticas preparadas en los Ejemplos 1 a 3 y el Ejemplo Comparativo 1 fueron sometidas a un ensayo de disolución llevado a cabo en conformidad con un ensayo de disolución, método 1 (método de la cesta, 100 rpm) descrito en la Farmacopea Japonesa. El volumen de líquido de ensayo fue de 900 mL. Las tasas de disolución de solifenacina después de 15 minutos, 30 minutos y 60 minutos desde el comienzo del ensayo se muestran en la Tabla 2.

[0065]

[Tabla 1]

	15 min.	30 min.	60 min.
Ejemplo 1	71%	85%	94%

[0066]

[Tabla 2]

	15 min.	30 min.	60 min.
Ejemplo 1	93%	95%	96%
Ejemplo 2	96%	98%	99%
Ejemplo 3	94%	96%	97%
Ejemplo Comparativo 1	62%	82%	88%

30

APLICABILIDAD INDUSTRIAL

[0067]

La presente invención proporciona una composición farmacéutica para administración oral que comprende una porción de liberación modificada que contiene tamsulosina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, y una porción de liberación inmediata que contiene solifenacina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma. La composición farmacéutica de la presente invención presenta una tasa de liberación similar a aquella de las formulaciones con un sólo fármaco actuales, y por lo tanto, se puede usar como una técnica de formulación que proporciona una formulación única (es decir, una formulación combinada) capaz de proporcionar efectos farmacológicos equivalentes a aquellos de las formulaciones de un solo fármaco actuales.

35

Tal y como indicado anteriormente, la presente invención fue explicada con referencia a realizaciones particulares, pero las modificaciones y mejoras evidentes para aquellos expertos en la materia están incluidas en el alcance de la presente invención.

REIVINDICACIONES

1. Un comprimido para administración oral que comprende
 - (1) una capa que comprende una porción de liberación modificada que comprende tamsulosina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, y un polímero que forma un hidrogel, y
 - (2) una capa que comprende una porción de liberación inmediata que comprende solifenacina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma y al menos una sustancia hidrófila del grupo que consiste en D- manitol, maltosa, polietilenglicol, y polivinilpirrolidona.
2. El comprimido para administración oral según la reivindicación 1, donde la porción de liberación inmediata es desintegrada y/o disuelta antes de que la porción de liberación modificada forme un gel.
3. El comprimido para administración oral según las reivindicaciones 1 o 2, donde el 70% o más de la solifenacina está disuelta después de 15 minutos de acuerdo con un ensayo de disolución, método 1 (método de la cesta; 100 rpm) descrito en la Farmacopea Japonesa.
4. El comprimido para administración oral según la reivindicación 1 o 2, donde 85% o más de la solifenacina está disuelta después de 15 minutos.
5. El comprimido para administración oral según la reivindicación 3, donde 90% o más de la solifenacina está disuelta después de 60 minutos.
6. El comprimido para administración oral según la reivindicación 3, donde 85% o más de la solifenacina está disuelta después de 30 minutos y 90% o más de la solifenacina está disuelta después de 60 minutos.
7. El comprimido para administración oral según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, donde la sustancia hidrófila supone del 5% en peso al 99% en peso.
8. El comprimido para administración oral según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, donde una sustancia hidrófila o dos o más sustancias hidrófilas seleccionadas del grupo que consiste en polietilenglicol, maltosa, y polivinilpirrolidona, son empleadas como aglutinante.
9. El comprimido para administración oral según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, donde manitol como la sustancia hidrófila es empleado como un relleno.
10. El comprimido para administración oral según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, donde el polímero formador de hidrogel tiene una viscosidad de 4000 mPa·s o más en una solución acuosa al 1% (25°C).
11. El comprimido para administración oral de acuerdo a la reivindicación 10, donde el polímero formador de hidrogel es un polímero o dos o más polímeros seleccionados del grupo que consiste en óxido de polietileno, hidroxipropilmetilcelulosa, carboximetilcelulosa sódica, y un polímero de carboxivinilo.
12. El comprimido para administración oral según la reivindicación 11, donde el polímero formador de hidrogel es óxido de polietileno.
13. El comprimido para administración oral según la reivindicación 12, donde el óxido de polietileno tiene una viscosidad - peso molecular promedio de 5.000.000 o más.
14. El comprimido para administración oral según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13, donde el polímero formador de hidrogel supone del 5% en peso al 95% en peso.
15. El comprimido para administración oral según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14, donde la porción de liberación modificada además contiene un aditivo que permite que el agua penetre en la formulación.
16. El comprimido para administración oral según la reivindicación 15, donde el aditivo que permite que el agua penetre en la formulación tiene una solubilidad tal que la cantidad de agua necesaria para disolver 1 g del aditivo es 5 mL o menos.
17. El comprimido para administración oral según la reivindicación 16, donde el aditivo que permite que el agua penetre en la formulación supone del 3% en peso al 80% en peso.
18. El comprimido para administración oral según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 17, el cual es un comprimido para tratar síntomas del tracto urinario inferior asociados con hiperplasia benigna de próstata.

19. El comprimido para administración oral según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 18, el cual es un comprimido de múltiples capas.

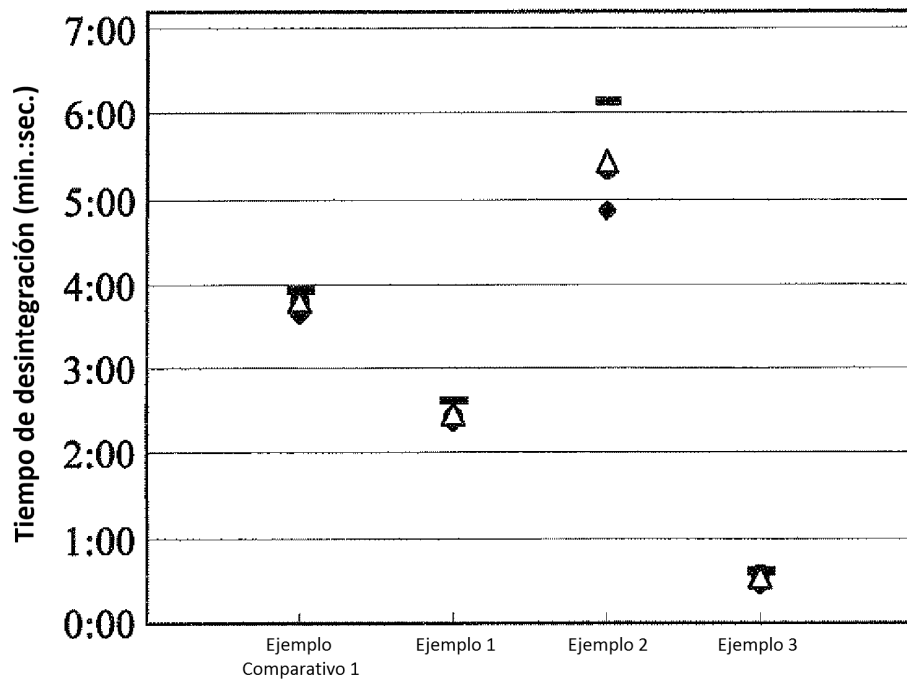


Figura 1

Formulación de liberación inmediata con un único fármaco

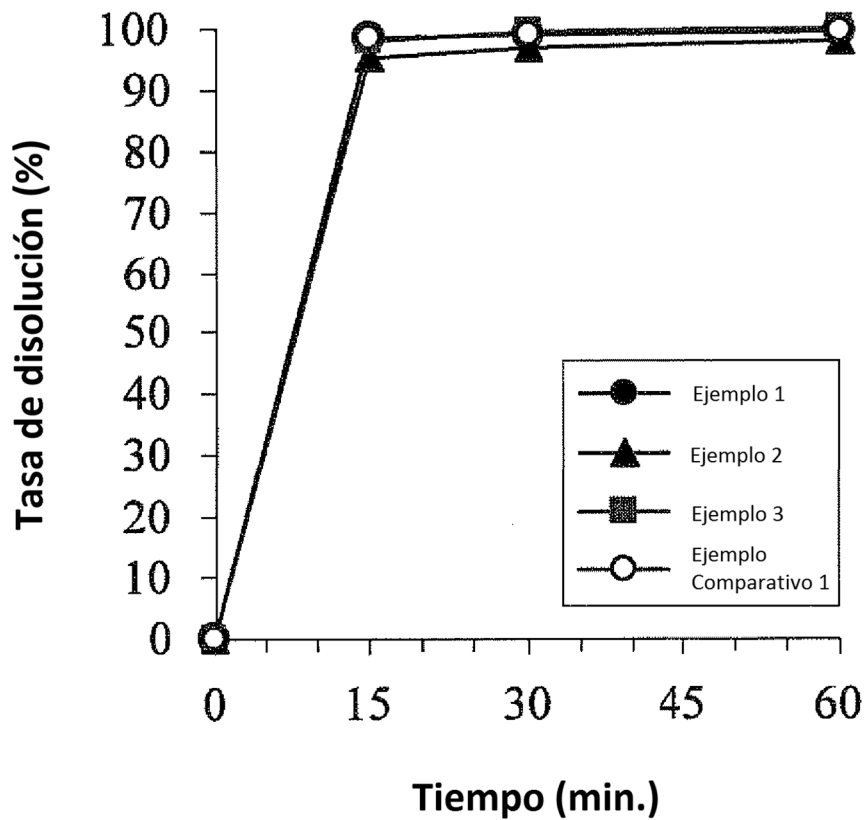


Figura 2

Figura 3

