



(12) **Oversettelse av
europeisk patentskrift**

(11) **NO/EP 2273981 B1**

NORGE

(19) NO
(51) Int Cl.

A61K 9/16 (2006.01)
A61K 31/4709 (2006.01)

Patentstyret

- (21) Oversettelse publisert 2015.04.20
- (80) Dato for Den Europeiske Patentmyndighets publisering av det meddelte patentet 2014.11.05
- (86) Europeisk søknadsnr 09746710.4
- (86) Europeisk innleveringsdag 2009.05.14
- (87) Den europeiske søknadens Publiseringsdato 2011.01.19
- (30) Prioritet 2008.05.15, JP, 2008128259
- (84) Utpekte stater AT BE BG CH CY CZ DE DK EE ES FI FR GB GR HR HU IE IS IT LI LT LU LV MC MK MT NL NO PL PT RO SE SI SK TR
- Utpekte samarbeidende stater AL BA RS
- (73) Innehaver Otsuka Pharmaceutical Co., Ltd., 9, Kanda-Tsukasa-machi 2-chome Chiyoda-ku, Tokyo 101-8535, JP-Japan
- (72) Oppfinner MUKAI, Tadashi, c/o OTSUKA PHARMACEUTICAL CO. LTD.1-7-1 DoshomachiChuo-ku, Osaka-shiOsaka 541-0045, JP-Japan
- (74) Fullmektig Tandbergs Patentkontor AS, Postboks 1570 Vika, 0118 OSLO, Norge
-

(54) **Benevnelse EN FAST FARMASØYTISK FORMULERING**

(56) **Anførte publikasjoner**

EP-A1- 0 397 447
WO-A1-00/57881
WO-A1-2004/039361
WO-A1-2005/113009
WO-A1-2007/105229
WO-A1-2008/044862
WO-A1-2008/054121
WO-A1-2009/118764
WO-A2-2009/051022
US-A- 5 843 479
US-A1- 2004 197 398
US-B1- 7 138 143
DATABASE WPI Week 200275 Thomson Scientific, London, GB; AN 2002-694008
XP002575140 -& JP 2002 193792 A (LION CORP) 10 July 2002 (2002-07-10)
HEINAMAKI J ET AL: "Formulations releasing the drug proximal to the pylorus in the dog"
INTERNATIONAL JOURNAL OF PHARMACEUTICS, ELSEVIER BV, NL LNKD-
DOI:10.1016/0378-5173(88)90247-5, vol. 48, no. 1-3, 1 December 1988 (1988-12-01), pages
51-61, XP025531019 ISSN: 0378-5173 [retrieved on 1988-12-01]
OSTERWALD H P: "Properties of film-formers and their use in aqueous systems"
PHARMACEUTICAL RESEARCH, KLUWER ACADEMIC PUBLISHERS, NEW YORK, NY, US,
vol. 2, no. 1, 1 January 1985 (1985-01-01) , pages 14-18, XP008123757 ISSN: 0724-8741

Beskrivelse

TEKNISK OMRÅDE

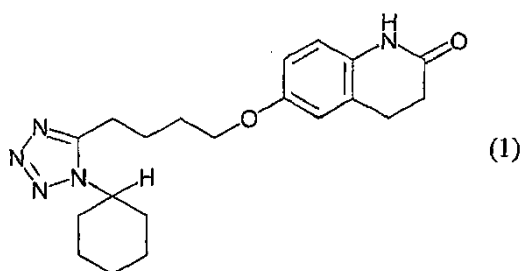
[0001] Den foreliggende oppfinnelsen vedrører en fast farmasøytisk formulering.

5 Nærmere bestemt vedrører den en vedvarende fast farmasøytisk formulering omfattende (a) cilostazol som den aktive medisinske bestanddelen, (b) en førgelatinisert stivelse i en mengde på 10 til 90 vekt-% basert på hele vekten av formuleringen, (c) én eller flere typer av enteriske bestanddeler og (d) en organisk syre.

KJENT TEKNIKK

[0002] En fast farmasøytisk formulering med vedvarende frigjøring er en nyttig formulering, siden den kan styre blodkonsentrasjonen av en aktiv bestanddel for å forbedre administreringstilstanden (f.eks. redusere administreringsfrekvensen), for å øke varigheten av en aktiv bestanddel som har en kort halveringstid in vivo, for å
15 redusere en bivirkning av en aktiv bestanddel hvis konsentrasjonsforskjell mellom den minimale blodkonsentrasjonen og bivirkningsutbruddskonsentrasjonen er liten, og så videre.

[0003] Cilostazol er 6-[4-(1-sykloheksyl-1H-tetrazol-5-yl)butoksy]-3,4-dihydrokarbostyryl som vist i den følgende formelen (1), som oppviser høy hemmende
20 virkning for blodplateaggregering så vel som hemmende virkning på fosfodiesterase, antiulceraktivitet, hypotensiv virkning, antiflogistisk virkning osv. og anvendes derved mye som et antitrombotisk middel, et legemiddel for forbedring av cerebral sirkulasjon, et antiinflammatorisk middel, et antiulcerlegemiddel, et antihypertensivt legemiddel, et antiastmatisk legemiddel, en fosfodiesterasehemmer osv. Cilostazoltablettene som
25 kalles Pletaal-tablett 50[®] og Pletaal-tablett 100[®] (OTSUKA PHARMACEUTICAL CO., LTD.) har allerede har vært i salg (JP-63(1988)-20235-B). I tillegg anvendes cilostazol også til å forbedre forskjellige iskemiske sykdommer, så som ulcer, smerte og kulde som er symptomer basert på kronisk arteriell okklusjon ettersom cilostazol også oppviser en perifer vasodilatasjon.



[0004] Selv om de konvensjonelle cilostazoltablettene vanligvis anvendes i en oral administrering to ganger per dag for en voksen, har det vært ønskelig for eldre
35 pasienter som er typiske pasienter som lider av den indikerte sykdommen å forbedre

administreringsfrekvensen, fortrinnsvis for å utvikle en formulering med vedvarende frigjøring av denne som muliggjør en oral administrering én gang per dag. I tillegg har det også vært ønskelig å utvikle en formulering av denne som ikke påvirkes på denne måten av en diett fordi cilostazoltablett er tilbøyelig til å bli påvirket av en diett, dvs. at ved administrering etter måltid, øker $C_{\max}$ 2,3 ganger og AUC øker 1,4 ganger, sammenlignet med når den tas fastende.

[0005] I tillegg kan vasodilatasjonen av cilostazol føre til en nyttig effekt slik som økning av blodstrøm, men tvert imot kan den forårsake hodepine eller hjertebank. Noen pasienter påført cilostazol lider noen ganger av hodepine som en bivirkning av cilostazol. For å redusere iverksettelsen av hodepine, er det nødvendig å minske det maksimale plasmanivået av cilostazol og i tillegg utvikle en formulering med vedvarende frigjøring av cilostazol, som kan holde et tilstrekkelig effektivt plasmanivå av denne på den gjentatte administreringen.

[0006] Generelt må en oral farmasøytisk formulering passere gjennom magen, som er et sterkt syreområde, og gjennom tarmen som er et nøytralt til basisk område. Derfor, for å utvikle en formulering med vedvarende frigjøring av et oralt farmasøytisk medikament, er det nødvendig å vurdere å lage et medikament som rekker til den nedre gastrointestinalkanalen (nedre tynntarmen og tykktarmen) gjennom forskjellige pH-områder. Videre, for å muliggjøre en én gang daglig administrering eller holde et effektivt plasmanivå av en medikamentssenkende $C_{\max}$ for reduksjon av en bivirkning, er det nødvendig tilstrekkelig å frigjøre et medikament fra en formulering med vedvarende frigjøring, selv etter at formuleringen når den lavere mage-tarm-kanalen.

[0007] En enterisk formulering belagt med et enterisk belegg er kjent som en formulering med vedvarende frigjøring som har en metode med vedvarende frigjøring i den nedre gastrointestinaltrakten. Imidlertid krever metoden en filmbeleggsoperasjon for å kontrollere legemiddelfrigjøringen via belegget, dermed er prosessen med fremstillingen besværlig.

[0008] På den annen side er det kjent en matriksformulering som er formulert for vedvarende frigjøring ved hjelp av en metakrylsyreenterisk polymer, som antas å ha en mulighet for å kontrollere en detaljert legemiddelfrigjøring, takket være den kraftige pH-responsiviteten på en enterisk polymerforbindelse. Som et eksempel på en slik formulering er det kjent en matriksformulering som fremstilles ved komprimering av en blanding av en enterisk polymerforbindelse og et medikament (f.eks. JP-4(1992)-43049-B, JP-6(1994)-199657-A, US 4,968,508, US-2006/0159753-A). I tilfellet av en slik tablettformulering er imidlertid dens overflateareal liten og dens løselighet er lav. Derfor kan en formulering omfattende et knapt løselig medikament hvis løsnings-hastighet er sen ha noen problemer ved sin legemiddelfrigjøring.

[0009] I tillegg offentliggjør JP-6(1994)-24991-A en formulering som fremstilles ved våtelting av en pulverblanding omfattende metakrylsyrekopolymer S med etanol og

deretter med en ekstruderingsgranuleringsmetode. Denne formuleringen er en granul som er egnet dispergerbar i mage-tarm-kanalen, og derfor er det mulig å minske variasjonen mellom individer om legemiddelabsorpsjonen mer enn tilfellet av en tablettformulering. Det var imidlertid et fremstillingsproblem i tilfelle at mengden av enterisk polymerforbindelse i matriksformuleringen ble økt for å kontrollere legemiddelfrigjøringen i tilstrekkelig grad.

[0010] Selv om forskjellige fremgangsmåter for å kontrollere legemiddelfrigjøringen ble undersøkt som nevnt ovenfor, var det i de fleste fremgangsmåtene en mulighet for at legemiddelfrigjøringshastigheten endres i tynntarmen på grunn av bristfenomenet eller intrainestinal pH-variasjon.

[0011] En stivelse er generelt blitt anvendt som et hjelpestoff for farmasøytisk formulering på grunn av sin gode stabilitet og sikkerhet, og videre når den anvendes som et additiv for en granul fremstilt ved ekstruderingsgranuleringsmetode, gir det enklere prosedyre for granuleringstrinnet. Imidlertid har det en ulempe å senke robustheten av en fast formulering og legemiddelfrigjøringsegenskapen for en administrert formulering inneholdende en stivelse er ikke så god.

[0012] De foreliggende oppfinnerne hadde grundig studert en rekke formuleringer som inneholder en stivelse som et hjelpestoff for å løse det ovennevnte problemet, og hadde allerede funnet at en fast farmasøytisk formulering som fremstilles ved å forhåndsgelatinere en stivelse etter blanding av et medikament og stivelsen eller etter granulering av blandingen har en høy fysisk robusthet for formulering, en utmerket medikamentfrigjøringsegenskap for en administrert formulering og en god fordøyelighet av eksipienten (WO 2005/113009). Med hensyn til enkelte medikamenter så som cilostazol, har det imidlertid fortsatt vært nødvendig ytterligere å kontrollere frigjøringshastigheten for legemidlet mellom tynntarmen og tykktarmen som er områder som ligger etter amylasebehandling for å opprettholde dens absorpsjon.

OFFENTLIGGJØRING AV OPPFINNELSEN

[0013] En hensikt med den foreliggende oppfinnelsen er å løse de ovennevnte problemene som er involvert i den faste farmasøytiske formuleringen inneholdende cilostazol og den aktive medisinske bestanddelen og en førgelatinisert stivelse som et hjelpestoff. Nemlig er et formål med den foreliggende oppfinnelsen å tilveiebringe en fast farmasøytisk formulering med vedvarende frigjøring som kan kontrollere legemiddelfrigjøringsegenskapen i den nedre gastrointestinalkanalen som fremdeles ikke har vært tilstrekkelig, redusere administreringsfrekvensen, redusere en bivirkning ved å minske C_{max} , og så videre.

[0014] De foreliggende oppfinnerne har studert i stor utstrekning for å oppnå det ovennevnte formålet og dermed funnet at legemiddelfrigjøringshastigheten etter å ha mottatt amylasebehandling kan kontrolleres av metoden som en enterisk bestanddel

tilsettes til en fergelatinisert stivelsesformulering i som er en matriks. De foreliggende oppfinnerne har også funnet at formuleringsprofilen kan forbedres ytterligere ved å velge en bestemt type enteriske bestanddeler, og i tillegg funnet at farmakokinetikken kan påvirkes ved tilsetning av en organisk syre til denne. Basert på de nye funnene har den foreliggende oppfinnelsen blitt fullført.

[0015] Den foreliggende oppfinnelsen vedrører de følgende oppfinnelsene.

[0016] Den foreliggende oppfinnelsen tilveiebringer en fast farmasøytisk formulering omfattende (a) cilostazol som den aktive medisinske bestanddelen, (b) en fergelatinisert stivelse (α -stivelse) i en mengde på 10 til 90 vekt-% basert på den hele vekten av formuleringen, (c) én eller flere typer enterisk(e) bestanddel(er) (e) og (d) en organisk syre. Den aktive medisinske bestanddelen nevnt i dette dokumentet refererer til det knapt løselige medikamentet cilostazol. Den foretrukne faste farmasøytiske formuleringen er en fast farmasøytisk formulering med vedvarende frigjøring.

[0017] Dessuten tilveiebringer den foreliggende oppfinnelsen den ovennevnte faste farmasøytiske formuleringen med mindre de(n) enteriske bestanddelen(e) i (c) består av bare metakrylsyrekopolymer LD.

[0018] I tillegg tilveiebringer den foreliggende oppfinnelsen den ovennevnte faste farmasøytiske formuleringen der én eller flere typer enteriske bestanddeler omfatter hydroksypropylmetylcelluloseftalat, hydroksypropylmetylcelluloseacetatsuksinat, karboksymetyletylcellulose, metakrylsyrekopolymer L og/eller metakrylsyrekopolymer S.

[0019] Videre kan de(n) ovennevnte enteriske bestanddelen(e) fortrinnsvis omfatte en metakrylsyrekopolymer, med mindre den enteriske bestanddelen(e) bare består av metakrylsyrekopolymer LD. Fortrinnsvis omfatter den ene eller de flere typene enteriske bestanddeler metakrylsyrekopolymer L, og/eller metakrylsyrekopolymer S, og mer foretrukket, metakrylsyrekopolymer L og metakrylsyrekopolymer S. Forholdet mellom metakrylsyrekopolymer L og metakrylsyrekopolymer S er ikke begrenset til dette, men fortrinnsvis 30:70 til 70:30, 40:60 til 60:40, eller 50:50.

[0020] Videre tilveiebringer den foreliggende oppfinnelsen en fast farmasøytisk formulering som omfatter en organisk syre. Den organiske syren inneholdes i 0,5 til 5 vekt-%, fortrinnsvis 1 til 3 vekt-%, mer foretrukket omtrent 2 vekt-%, basert på hele vekten av formuleringen. Den foretrukne organiske syren er for eksempel sitronsyre. Videre er kombinasjonen av metakrylsyrekopolymer S som er en enterisk bestanddel og sitronsyre, som en organisk syre, foretrukket.

[0021] Den foreliggende oppfinnelsen tilveiebringer den ovennevnte faste farmasøytiske formuleringen, der materialet av den fergelatiniserte stivelsen er én eller flere stivelser valgt fra maisstivelse, hvetestivelse, potetstivelse, risstivelse, cassavastivelse og tapiokastivelse. Et foretrukket materiale for den pfergelatiniserte stivelsen er maisstivelse.

[0022] Og den foreliggende oppfinnelsen tilveiebringer den ovennevnte faste farmasøytiske formuleringen som er i form av en partikkel, eller i form av en granul eller et pulver. Granulen eller pulveret i dette dokumentet fremstilles fortrinnsvis ved en ekstruderingsgranuleringsmetode. I tillegg tilveiebringer den foreliggende

5 oppfinnelsen en kapselformulering som enten omfatter den faste farmasøytiske partikkelformuleringen eller den granulære/pulveraktige faste farmasøytiske formuleringen eller begge; eller en tablettformulering som omfatter enten den faste farmasøytiske partikkelformuleringen eller den granulære/pulveraktige faste farmasøytiske formuleringen, eller begge.

[0023] Videre tilveiebringer den foreliggende oppfinnelsen en fremgangsmåte for fremstilling av den ovennevnte faste farmasøytiske formuleringen som omfatter de følgende trinnene (i) og (ii): (i) å blande en aktiv medisinsk bestanddel, en stivelse og én eller flere typer enteriske bestanddeler for å fremstille en utgangssammensetning, og (ii) å utsette utgangssammensetningen for en førgelatinisering av stivelse. Stivelsen i

15 trinn (i) inkluderer en eller en blanding som består av en stivelse, en delvis førgelatinisert stivelse og/eller en førgelatinisert stivelse, forutsatt at stivelsen i trinn (i) ikke er en førgelatinisert stivelse. Den foreliggende oppfinnelsen tilveiebringer også den ovennevnte fremgangsmåten for fremstilling av den faste farmasøytiske formuleringen, der stivelsen er førgelatinisert ved oppvarming under prosessen med fremstillingen. I tillegg tilveiebringer den foreliggende oppfinnelsen en fremgangsmåte for fremstilling av den ovennevnte faste farmasøytiske formuleringen, der oppvarmingen er forbundet med fukting. Videre tilveiebringer den foreliggende oppfinnelsen en fast farmasøytisk formulering som fremstilles av den ovennevnte fremgangsmåten.

20

[0024] Og den foreliggende oppfinnelsen tilveiebringer en kapselformulering, som fylles med en granul eller pulver med hurtig vedvarende frigjøring inneholdende en aktiv medisinsk bestanddel, og den vedvarende frigjøringsgranulen eller pulver som nevnt ovenfor.

25

[0025] Den faste farmasøytiske formuleringen og fremgangsmåten for fremstilling av denne er beskrevet i detalj nedenfor.

30

Fast farmasøytisk formulering

[0026] Den faste farmasøytiske formuleringen ifølge den foreliggende oppfinnelsen omfatter (a) cilostazol som den aktive medisinske bestanddelen, (b) en førgelatinisert stivelse, (c) én eller flere typer enteriske bestanddeler, og (d) en organisk syre.

35

[0027] Den faste farmasøytiske formuleringen ifølge den foreliggende oppfinnelsen inneholder som regel 10 til 90 vekt-%, fortrinnsvis 20 til 80 vekt-%, mer foretrukket 25 til 70 vekt-%, av den førgelatiniserte stivelsen (a-stivelse) basert på hele vekten av formuleringen. Ved å tilsette den førgelatiniserte stivelsen i en slik mengde i

formuleringen, har den faste farmasøytiske formuleringen ifølge den foreliggende oppfinnelsen de ønskede egenskapene så som høy fysisk robusthet av formuleringen og den ønskede effektive og vedvarende frigjøringen av den aktive bestanddelen i fordøyelseskanalen når den administreres.

5 **[0028]** Stivelsesråmaterialet som skal anvendes i dette dokumentet er ikke begrenset til, men inkluderer alle konvensjonelle stivelser så som maisstivelse, hvetestivelse, potetstivelse, risstivelse, cassavastivelse, tapiokastivelse, som kan anvendes i en enkelt type stivelse eller i kombinasjon av to eller flere typer stivelser. Stivelsesråmaterialet som skal anvendes i dette dokumentet kan være en blanding med en delvis

10 førgelatinisert stivelse og/eller førgelatinisert stivelse i den ovennevnte stivelsen. Førgelatiniseringen av stivelsen kan utføres under fremstillingsprosessen av den faste formuleringen, fortrinnsvis i form av en farmasøytisk sammensetning oppnådd ved å blande stivelsen med den aktive bestanddelen og de andre farmasøytiske bærere. Førgelatiniseringen av stivelsen inkluderer en delvis førgelatinisering av stivelsen.

15 **[0029]** Foretrukne førgelatiniserte stivelser er en førgelatinisert maisstivelse, en førgelatinisert potetstivelse, og en førgelatinisert hvetestivelse. Spesielt foretrukket førgelatinisert stivelse er en førgelatinisert maisstivelse, fordi maisstivelse har en jevn partikkelstørrelse på 10 til 30 μm og bearbeides derfor lett til de ønskede formuleringene og også det førgelatiniserte produktet av dette håndteres lett, og videre

20 fordi maisstivelse har lavere fuktighetsabsorberende egenskaper sammenlignet med andre stivelser.

[0030] Den enteriske bestanddelen anvendt i dette dokumentet kan være hvilke som helst typer generelle enteriske bestanddeler, ikke begrenset så lenge den ikke løses opp i magen, men løses opp i tarmen. Egentlig inkluderer den enteriske bestanddelen for

25 eksempel enteriske cellulosederivater så som celluloseacetatftalat, celluloseacetat-trimellitat, celluloseacetatsuksinat, metylcelluloseftalat, hydroksypropylmetylcelluloseacetatsuksinat, hydroksylpropylmetylcelluloseftalat, hydroksymetyl-etylcelluloseftalat, hydroksypropylmetylcelluloseacetatmaleat, hydroksypropylmetylcellulose-trimellitat og karboksymetyletylcellulose; vinylderivater, så som polyvinylbutylatftalat, polyvinyl-

30 alkoholacetatftalat; enteriske akrylatkopolymerer så som kopolymer av metakrylsyre og etylakrylat (f.eks. metakrylsyre-etylakrylat) og kopolymer av metakrylsyre og metylmetakrylat (f.eks. metakrylsyrekopolymer L, metakrylsyrekopolymer S). Den enteriske bestanddelen kan anvendes alene eller i kombinasjon med to eller flere typer bestanddeler. Blant dem er foretrukne eksempler hydroksypropylmetylcelluloseacetat-

35 suksinat, hydroksypropylmetylcelluloseftalat, karboksymetyletylcellulose, metakrylsyrekopolymer L, metakrylsyrekopolymer S, og de mer foretrukne er hydroksypropylmetylcelluloseacetatsuksinat, metakrylsyrekopolymer L og metakrylsyrekopolymer S. Når man anvender to eller flere enteriske bestanddeler er det foretrukket at hvert pH-område hvorved hver enteriske bestanddel kan løses opp er

forskjellig fra hverandre. I dette tilfellet inkluderer de enteriske bestanddelene hydroksypropylmetylcelluloseacetatsuksinat, hydroksylpropylmetylcellulosefttalat, karboksymetyletylcellulose, metakrylsyrekopolymer L, metakrylsyrekopolymer S og metakrylsyrekopolymer LD. Videre er det foretrukket å kombinere to typer enteriske bestanddeler, en kan løses opp ved pH-verdien 6 eller høyere (f.eks. metakrylsyrekopolymer L), og den andre kan løses opp ved pH-verdien 7 eller høyere (f.eks. metakrylsyrekopolymer S). Det er også foretrukket å kombinere to typer enteriske bestanddeler, en kan løses opp ved pH-verdien 5 eller høyere og den andre kan løses opp ved pH-verdien 6 eller høyere. Mer foretrukket er den enteriske bestanddelen metakrylsyrekopolymer L, og/eller metakrylsyrekopolymer S, og enda mer foretrukket, metakrylsyrekopolymer L og metakrylsyrekopolymer S. I tillegg, ved bruk av en form av enterisk bestanddel, er det foretrukket å kombinere en organisk syre med den enteriske bestanddelen. I dette tilfellet er den foretrukne enteriske bestanddelen hydroksypropylmetylcelluloseacetatsuksinat, metakrylsyrekopolymer L, eller metakrylsyrekopolymer S, og den foretrukne organiske syren er sitronsyre. De(n) enteriske bestanddelen(e) kan inkorporeres i en mengde på 1 til 30 vekt-%, fortrinnsvis 5 til 20 vekt-%, mer foretrukket 5 til 15 vekt-%, basert på hele vekten av formuleringen.

[0031] Den aktive medisinske bestanddelen som skal inkorporeres i den faste farmasøytiske formuleringen ifølge den foreliggende oppfinnelsen er cilostazol.

[0032] Den aktive medisinske bestanddelen kan anvendes alene eller i kombinasjon med to eller flere typer medikament. De ytterligere medikamentene kan være hvilke som helst typer medikamenter som har farmasøytiske aktiviteter, så langt de kan administreres oralt, og kan velges fra de følgende listene.

[0033] De kan være vannløselige medikamenter eller nesten vannløselige medikamenter. Medikamentet anvendt i dette dokumentet inkluderer, for eksempel, et konvensjonelt medikament, dvs. forskjellige medikamenter som inkorporeres i farmasøytiske preparater så som midler for åndedrettsorganene, midler for fordøyelsesorganer, kardiovaskulære midler, midler for sentralnervesystemet, midler for det perifere nervesystemet, antibiotika, kjemoterapeutika, antitumormidler, blodplateaggregeringshemmere, anti-allergiske midler, vitaminer, eller næringsstoffer. Foretrukne medikamenter er knapt vannløselige medikamenter.

Ytterligere foretrukne medikamenter klassifiseres i klasse II (høy permeabilitet, lav løselighet) i "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)" (i denne beskrivelsen kan det av og til refereres til som "Biopharmaceutics Classification System"). Når det knapt vannløselige medikamentet formuleres i et preparat med vedvarende frigjøring kan det frigjøre det aktive medikamentet gradvis

og effektivt i fordøyelsesorganene, og kan følgelig fremvise de ønskede farmasøytiske aktivitetene når de administreres.

[0034] Den aktive bestanddelen anvendt i den faste farmasøytiske formuleringen inkluderer for eksempel teofyllin, grepafloksacin, karteolol, prokaterol, rebamipid, aripiprazol, cilostazol, Physuline, tolvaptan, acetaminofen, nifedipin, ketoprofen, naproksen, diclofenac, itrakonazol, piroksicam, fenytoin og verapamil. Blant dem er et foretrukket eksempel ketoprofen, naproksen, diclofenac, itrakonazol, piroksikam, fenytoin eller verapamil.

[0035] Disse aktive bestanddelene er spesielt nyttige når de formuleres i et preparat med vedvarende frigjøring.

[0036] Den aktive bestanddelen kan inkorporeres i den faste farmasøytiske formuleringen i en egnet mengde, som kan variere avhengig av typen og effekten av den aktive bestanddelen, kjønn og alder til pasientene som skal behandles, og så videre, men kan inneholdes, for eksempel, i området fra 0,01 til 70 vekt-%, fortrinnsvis 0,1 til 60 vekt-%, mer foretrukket 1 til 60 vekt-%, basert på hele vekten (i tørr vekt) av sammensetningen.

[0037] Den organiske syren anvendt i den faste farmasøytiske formuleringen ifølge den foreliggende oppfinnelsen inkluderer for eksempel vinsyre, eplesyre, ravsyre, sitronsyre, maleinsyre, eddiksyre, oksalsyre osv. Den organiske syren kan anvendes alene eller i kombinasjon med to eller flere typer av de organiske syrene. Blant dem er sitronsyre foretrukket.

[0038] Den faste farmasøytiske formuleringen kan videre omfatte en egnet mengde av forskjellige andre tilsetningsstoffer så som eksipienter, bindemidler, pH-justerere, desintegratorer, absorpsjonsfremmere, smøremidler, fargestoffer, smaksstoffer, parfymer og lignende, med mindre de gir noen negativ virkning.

[0039] Disse tilsetningsstoffene er for eksempel hjelpestoffer (f.eks. laktose, hvitt sukker, mannitol, natriumklorid, glukose, kalsiumkarbonat, kaolin, krystallinsk cellulose, silikater); bindemidler (f.eks. vann, etanol, enkel sirup, vandig glukose-løsning, vandig stivelsesløsning, vandig gelatinløsning, karboksymetylcellulose, karboksymetylcellulosenatrium, sellac, metylcellulose, hydroksypropylmetylcellulose, hydroksypropylcellulose, polyvinylpyrrolidon, polyvinylalkohol, gelatin, dekstrin, pullulan); pH-justerere (f.eks. sitronsyre, sitronsyreanhydrid, natriumcitrat, natriumcitratdihydrat, vannfritt dinatriumhydrogenfosfat, vannfritt natriumdihydrogenfosfat, natriumhydrogenfosfat, natriumdihydrogenfosfat); desintegratorer (f.eks. karmellosekalsium, lavsubstituert hydroksypropylcellulose, karmellose, krosskarmellosenatrium, karboksymetylstivelsesnatrium, crosspovidone); mykgjørere (f.eks. polysorbat 80); absorpsjonsfremmere (f.eks. kvartærnære ammoniumbaser, natriumlaurylsulfat);

smøremidler (f.eks. rensset talkum, stearater, polyetylenglykol, kolloidale silikater, sukrosefettsyreestere); fargestoffer (f.eks. gul jernoksid, gul jernsesquiksid, sesquiksid, β -karoten, titanoksid, matfarger så som matblå nr. 1, kobberklorofyll, riboflavin); smaker (f.eks. askorbinsyre, aspartam, søt hortensia, natriumklorid, fruktose, sakkarin, pulverisert sukker).

[0040] Den faste farmasøytiske formuleringen ifølge den foreliggende oppfinnelsen kan formuleres i hvilken som helst type faste formuleringer så som fine pulvere, partikler, pulvere, granuler, tabletter eller lignende. Den faste farmasøytiske formuleringen ifølge den foreliggende oppfinnelsen kan videre formuleres i form av belagte produkter eller kapsler. Blant disse formuleringene er foretrukne granuler eller pulver.

[0041] For å danne i granuler, er det foretrukket å inkorporere krystallinsk cellulose inn i den faste farmasøytiske formuleringen. Ved å tilsette krystallinsk cellulose til dette kan sammensetningen lett dannes i sfæriske former ved konvensjonell metode for regulering av sfærisk form, og derfor kan det lett granuleres ved ekstruderingsgranuleringsmetode. Dessuten dannes sammensetningen i sfærisk form, og pakkes lett inn i kapsler. Det er også fordelaktig at den sfæriske sammensetningen kan belegges effektivt. Den krystallinske cellulosen kan inkorporeres i en mengde på 2 til 90 vekt-%, fortrinnsvis 5 til 80 vekt-%, mer foretrukket 5 til 70 vekt-%, basert på hele vekten av den farmasøytiske formuleringen.

[0042] I tillegg kan kapselformuleringen ifølge den foreliggende oppfinnelsen holde blodkonsentrasjonen av en aktiv bestanddel konstant ved å fylle en granul eller pulver med hurtig frigjøring, og en granul eller pulver med vedvarende frigjøring som hver inneholder en aktiv medisinsk bestanddel.

Fremstillingsmetoden

[0043] Den faste farmasøytiske formuleringen ifølge den foreliggende oppfinnelsen kan fremstilles ved å utsette en sammensetning omfattende en aktiv medisinsk bestanddel, en stivelse og en enterisk bestanddel (i det følgende referert til "utgangssammensetninger") for en førgelatinisering. I mer detalj kan den faste farmasøytiske formuleringen fremstilles av de følgende trinnene (i) og (ii):

- (i) et trinn med blanding av en aktiv medisinsk bestanddel, en stivelse og en enterisk bestanddel for å fremstille en utgangssammensetning, og
- (ii) et trinn for å utsette utgangssammensetningen for en førgelatinisering av stivelse.

[0044] Komponentene i utgangssammensetningen fremstilt i trinn (i) opprettholdes fortsatt i den endelige faste farmasøytiske formuleringen, med unntak av at stivelsen førgelatiniseres for å omdannes til a-stivelse i trinn (ii). Følgelig, i trinn (i), bør den aktive medisinske bestanddelen, stivelsen som skal førgelatineres, og andre eventuelle

bestanddeler (forskjellige bærere) inkorporeres i utgangssammensetningen i de samme mengdene som den endelige faste farmasøytiske formuleringen.

[0045] Utgangssammensetningen inneholder fortrinnsvis vann, i tillegg til de ovennevnte komponentene. Vanninnholdet i utgangssammensetningen er ikke begrenset til et bestemt område, men er vanligvis 30 til 80 vekt-%, fortrinnsvis 40 til 80 vekt-%, mer foretrukket 40 til 70 vekt-%, basert på hele vekten av utgangssammensetningen. Ved å tilsette vann i en slik størrelsesorden som er nevnt ovenfor, kan utgangssammensetningen lett dannes til de ønskede formene og videre effektivt utsettes for det etterfølgende førgelatineringstrinnet.

[0046] Utgangssammensetningen kan være hvilken som helst type faste formuleringer, så som fine pulvere, pulvere, granuler, tabletter, og så videre. Formen på utgangssammensetningen kan opprettholdes selv etter å ha blitt utsatt for førgelatiniseringen i trinn (ii) for å danne den ønskede faste farmasøytiske formuleringen inneholdende den førgelatiniserte stivelsen (a-stivelse). Følgelig dannes utgangssammensetningen fortrinnsvis i den samme formuleringen som sluttproduktet egnet for det ønskede legemidlet.

[0047] Fremgangsmåten for formulering av utgangssammensetningen til de ønskede formene er ikke begrenset, men den kan fremstilles ved en konvensjonell metode. Når den faste farmasøytiske formuleringen er i form av granulene, er det foretrukket å inkorporere krystallinsk cellulose inn i utgangssammensetningen (mengden av krystallinsk cellulose er definert ovenfor) og å granulere sammensetningen ved ekstruderingsgranuleringsmetoden i trinn (i).

[0048] Den dermed oppnådde utgangssammensetningen utsettes for det neste trinnet (ii), der stivelsen er førgelatineres slik at den omdannes til a-stivelse.

Førgelatiniseringen kan utføres ved en konvensjonell metode for omdannelse av et stivelsesråmaterialet til a-stivelse. For eksempel, når utgangssammensetningen inneholder vann som nevnt ovenfor, utsettes utgangssammensetningen for varmebehandling. Varmebehandlingen kan utføres ved hvilken som helst konvensjonell varmebehandling, for eksempel oppvarming med damp, tørr oppvarming med varm luft, høyfrekvent induksjonsoppvarming, oppvarming med mikrobølgeovn, og lignende. Oppvarmingstemperaturen kan variere avhengig av oppvarmingsanordningen, men er vanligvis i området fra 75 til 100 °C, fortrinnsvis 80 til 100 °C. Oppvarmingstiden kan hensiktsmessig bestemmes i henhold til oppvarmingsanordningen av en person med kunnskap innenfor teknikken.

[0049] Dessuten, når utgangssammensetningen ikke inneholder vann, utsettes utgangssammensetningen fortrinnsvis for oppvarming med damp, for eksempel ved å sprøyte vann på utgangssammensetningen, og deretter behandle med en dampmikrobølgeovn, hvorved stivelsen omdannes til a-stivelse. Oppvarmingsforholdene er de samme som nevnt ovenfor.

[0050] Når utgangssammensetningen inneholder krystallinsk cellulose og er i form av granuler fremstilt av ekstruderingsgranuleringsmetoden, har granulene ensartet sfærisk form (høy grad av sfærisk form), og utsettes dermed hensiktsmessig for mikrobølgeoppvarming. Når utgangssammensetningen som har sfærisk form av ikke flat (konkav-konveks) overflate utsettes for mikrobølgeoppvarming, varmes delene som har konveks overflate først opp og fuktigheten avdestilleres fra overflaten, og derved utføres førgelatiniseringen med mindre effektivitet. På den annen side, når utgangssammensetningen som har sfærisk form i høy grad utsettes for mikrobølgeoppvarming, varmes utgangssammensetningen først fra indre del og dermed holder overflaten fuktigheten med mindre fordampning under varmebehandlingen, og dermed kan førgelatiniseringen gjøres effektivt.

[0051] Dermed utsettes utgangssammensetningen for førgelatiniseringen av stivelsen inneholdt i sammensetningen for å gi den ønskede formuleringen som inneholder førgelatinisert stivelse (a-stivelse). Den farmasøytiske formuleringen som resulterer fra førgelatiniseringen inneholder fuktighet og utsettes dermed fortrinnsvis for tørking for å fjerne fuktigheten. Tørkingen utføres ved en konvensjonell metode, for eksempel ved å holde i et tørkerom ved en temperatur på 50 til 90 °C, fortrinnsvis 60 til 80 °C. Tørketiden kan eventuelt bestemmes avhengig av typen av den farmasøytiske formuleringen, og tørketemperaturen, og så videre av en person med kunnskap innenfor teknikken.

[0052] Den faste farmasøytiske formuleringen ifølge den foreliggende oppfinnelsen kan være et preparat oppnådd av de ovennevnte trinnene (i) og (ii) og eventuelt tørketrinn (dvs. fremstillingen oppnådd ved førgelatiniseringen); eller alternativt kan den være et preparat oppnådd ved ytterligere utsettelse av "den faste formuleringen oppnådd ved førgelatiniseringen" til et prosessrinn av konvensjonelle metoder som vanligvis anvendes for fremstilling av farmasøytiske formuleringer.

[0053] For eksempel kan granulene oppnådd ved førgelatinisering utsettes for tabletering for å gi en fast farmasøytisk formulering i form av tabletter. Dessuten kan den faste farmasøytiske formuleringen eller det videre bearbeidede produktet utsettes for belegning for å gi et belagt produkt. Videre kan den faste farmasøytiske formuleringen eller det ytterligere bearbeidede produktet pakkes i kapsler for å gi den ønskede faste farmasøytiske formuleringen i form av kapsler.

[0054] Den faste farmasøytiske formuleringen ifølge den foreliggende oppfinnelsen kan lett fremstilles ettersom den enteriske bestanddelen inneholdes som en matriks, og ikke som et filmbelegningsmateriale. Derfor kan fremstillingen av en granul-formulering og en tilsvarende formulering ifølge den foreliggende oppfinnelsen utføres på kortere tid sammenlignet med en konvensjonell filmbelagt formulering og dermed er det mulig å redusere produksjonskostnadene.

[0055] I tillegg har den faste farmasøytiske formuleringen ifølge den foreliggende

oppfinnelsen en høy fysisk robusthet for formulering, en utmerket legemiddel-
 frigjørende egenskap for en administrert formulering og en utmerket fordøyelighet av
 eksipiensen, og særlig er den legemiddelfrigjørende egenskapen mellom tynntarmen og
 tykktarmen utmerket. Og, den faste farmasøytiske formuleringen ifølge den
 5 foreliggende oppfinnelsen har en egenskap som kontrollerer legemiddelfrigjørings-
 hastigheten ved påvirkningen av en viss form av enterisk bestanddel og en organisk
 syre etter at formuleringen er spaltet og desintegrert med amylase i tynntarmen. Derved
 muliggjør den en rekke egenskaper for vedvarende frigjøring, så som en oral
 administrering én gang per dag og en reduksjon av en bivirkning.

KORT BESKRIVELSE AV TEGNING

[0056]

Fig. 1 er en grafisk fremstilling som viser løsningsegenskapene til de faste
 farmasøytiske formuleringene (i eksempel 1 og referanseeksempel 1).

15 Fig. 2 er en grafisk fremstilling som viser løsningsegenskapene til de faste
 farmasøytiske formuleringene (i eksempel 2 og referanseeksempel 2).

Fig. 3 er en grafisk fremstilling som viser løsningsegenskapene til de faste
 farmasøytiske formuleringene (i eksempel 3 og referanseeksempel 3).

Fig. 4 er en grafisk fremstilling som viser løsningsegenskapene til de faste
 20 farmasøytiske formuleringene (i eksempel 4 og referanseeksempel 4).

Fig. 5 er en grafisk fremstilling som viser løsningsegenskapene til de faste
 farmasøytiske formuleringene (i eksempel 5 og referanseeksempel 5).

Fig. 6 er en grafisk fremstilling som viser løsningsegenskapene til de faste
 farmasøytiske formuleringene (i eksempel 6 og referanseeksempel 6).

25 Fig. 7 er en grafisk fremstilling som viser endring i gjennomsnittlig
 plasmakonsentrasjon av cilostazol med administreringstiden av de faste farmasøytiske
 formuleringene (i eksemplene 4-6 og referanseeksempel 7) ($n = 7$, gjennomsnitt $\pm$
 standardavvik).

BESTE MÅTE FOR UTFØRELSE AV OPPFINNELSEN

30 **[0057]** Den foreliggende oppfinnelsen illustreres i nærmere detalj av de følgende
 eksemplene og forsøkene. Eksempler som ikke omfattes av omfanget av kravene er for
 illustrative formål.

Eksempel 1

35 **[0058]** Maisstivelse (handelsnavn: "Nisshoku Corn Starch", fremstilt av Nippon
 Shokuhin Kako K.K.)(90 g), krystallinsk cellulose (handelsnavn: "CEOLUS PH301",
 fremstilt av Asahi Kasei Corporation) (30 g), hydroksypropylmetylcelluloseacetat-
 suksinat (handelsnavn: "AS-HF", fremstilt av Shin-Etsu Chemical Co., Ltd) (30 g), og

cilostazol (fremstilt av Otsuka Pharmaceutical Co., Ltd.) (150 g) ble blandet, og blandingen ble satt inn i en hastighetselter (modellnummer: NSK-150, fremstilt av Okada Seiko K.K.), og til dette ble det satt 37,5 ml 4 % vandig polysorbat 80-løsning (inneholdende 1,5 g polysorbat 80) og rensset vann (92,5 g) under omrøring for å gi en
5 utgangssammensetning (utgangssammensetningseksempel 1).

[0059] Utgangssammensetningen ble utsatt for ekstruderingsgranulering med en ekstruderingsgranulator utstyrt med en kuppeldyse (hulldiameter: 0,6 mm, DomeGran DG-L1, fremstilt av DALTON Co. LTD.) for å gi våte granuler. De våte granulene ble behandlet med en sfæroidisør (Murmerizer QJ-400, fremstilt av DALTON Co. LTD.)
10 for å regulere formen og størrelsen på granulene, og derved å oppnå utgangssammensetningen av våte granuler.

[0060] Utgangssammensetningen av våte granuler ble utsatt for oppvarming og fukting med en dampovn (HEALSIO, fremstilt av SHARP CORPORATION) ved "varm modus" i 20 minutter slik at maisstivelsen kunne førgelatineres. De dermed
15 oppvarmede/fuktede granulene ble tørket i en luft-tørkeovn ved 60 °C i 6 timer for å gi en fast farmasøytisk formulering i form av granuler (eksempel 1).

Eksempel 2

[0061] Maisstivelse (handelsnavn: "Nisshoku Corn Starch", fremstilt av Nippon Shokuhin Kako K.K.) (90 g), krystallinsk cellulose (handelsnavn: "CEOLUS PH301", fremstilt av Asahi Kasei Corporation) (30 g), hydroksypropylmetylcelluloseacetatsuksinat (handelsnavn: "AS-HF", fremstilt av Shin-Etsu Chemical Co., Ltd) (30 g), og cilostazol (fremstilt av Otsuka Pharmaceutical Co., Ltd.) (150 g) ble blandet, og blandingen ble satt inn i en hastighetselter (modellnummer: NSK-150, fremstilt av
20 Okada Seiko K.K.), og til dette ble 37,5 ml 4 % vandig polysorbat 80-løsning (inneholdende 1,5 g polysorbat 80) og rensset vann (67,5 g) tilsatt under omrøring for å gi en utgangssammensetning (utgangssammensetningseksempel 2).

[0062] Utgangssammensetningen ble utsatt for ekstruderingsgranulering med en ekstruderingsgranulator utstyrt med en kuppeldyse (hulldiameter: 0,6 mm, DomeGran DG-L1, fremstilt av DALTON Co. LTD.) for å gi våte granuler. De våte granulene ble behandlet med en sfæroidisør (Murmerizer QJ-400, fremstilt av DALTON Co. LTD.)
30 for å regulere formen og størrelsen på granulene, og derved å oppnå utgangssammensetningen av våte granuler.

[0063] Utgangssammensetningen av våte granuler ble utsatt for oppvarming og fukting med en dampovn (HEALSIO, fremstilt av SHARP CORPORATION) ved "varm modus" i 20 minutter slik at maisstivelsen kunne førgelatineres. De dermed
35 oppvarmede/fuktede granulene ble tørket i en luft-tørkeovn ved 60 °C i 6 timer for å gi en fast farmasøytisk formulering i form av granuler (eksempel 2).

Eksempel 3

[0064] Maisstivelse (handelsnavn: "Nisshoku Corn Starch", fremstilt av Nippon Shokuhin Kako K.K.) (69 g), krystallinsk cellulose (handelsnavn: "CEOLUS PH301", fremstilt av Asahi Kasei Corporation) (51 g), metakrylsyrekopolymer L (handelsnavn: "Eudragit L100", fremstilt av EVONIK) (30 g), og cilostazol (fremstilt av Otsuka Pharmaceutical Co., Ltd.) (150 g) ble blandet, og blandingen ble satt inn i en hastighetselter (modellnummer: NSK-150, fremstilt av Okada Seiko K.K.), og til dette ble det tilsatt rensset vann (130 g) under omrøring for å gi en utgangssammensetning (utgangssammensetningseksempel 3).

[0065] Utgangssammensetningen ble utsatt for ekstruderingsgranulering med en ekstruderingsgranulator utstyrt med en kuppeldyse (hulldiameter: 0,6 mm, DomeGran DG-L1, fremstilt av DALTON Co. LTD.) for å gi våte granuler. De våte granulene ble behandlet med en sfæroidisør (Murmerizer QJ-400, fremstilt av DALTON Co. LTD.) for å regulere formen og størrelsen på granulene, og derved å oppnå utgangssammensetningen av våte granuler.

[0066] Utgangssammensetningen av våte granuler ble utsatt for oppvarming og fukting med en dampovn (HEALSIO, fremstilt av SHARP CORPORATION) ved "varm modus" i 20 minutter slik at maisstivelsen kunne førgelatineres. De dermed oppvarmede/fuktede granulene ble tørket i en luft-tørke-ovn ved 60 °C i 6 timer for å gi en fast farmasøytisk formulering i form av granuler (eksempel 3).

Eksempel 4

[0067] Maisstivelse (handelsnavn: "Nisshoku Corn Starch", fremstilt av Nippon Shokuhin Kako K.K.) (69 g), krystallinsk cellulose (handelsnavn: "CEOLUS PH301", fremstilt av Asahi Kasei Corporation) (21 g), metakrylsyrekopolymer L (handelsnavn: "Eudragit L100", fremstilt av EVONIK) (15 g), metakrylsyrekopolymer S (handelsnavn: "Eudragit S100", fremstilt av EVONIK) (15 g), en førgelatinisert stivelse (handelsnavn: "Amycol C", fremstilt av NIPPON STARCH CHEMICAL CO., LTD.) (30 g), og cilostazol (fremstilt av Otsuka Pharmaceutical Co., Ltd.) (150 g) ble blandet, og blandingen ble satt inn i en hastighetselter (modellnummer: NSK-150, fremstilt av Okada Seiko K.K.), og til dette ble det tilsatt 75 ml 4% vandig polysorbat 80-løsning (inneholdende 3 g polysorbat 80) og rensset vann (20 g) ble tilsatt under omrøring for å gi en utgangssammensetning (utgangssammensetningseksempel 4).

[0068] Utgangssammensetningen ble utsatt for ekstruderingsgranulering med en ekstruderingsgranulator utstyrt med en kuppeldyse (hulldiameter: 0,6 mm, DomeGran DG-L1, fremstilt av DALTON Co. LTD.) for å gi våte granuler. De våte granulene ble behandlet med en sfæroidisør (Murmerizer QJ-400, fremstilt av DALTON Co. LTD.) for å regulere formen og størrelsen på granulene, og derved å oppnå utgangssammensetningen av våte granuler.

[0069] Utgangssammensetningen av våte granuler ble utsatt for oppvarming og fukting med en dampovn (HEALSIO, fremstilt av SHARP CORPORATION) ved "varm modus" i 20 minutter slik at maisstivelsen kunne førgelatineres. De dermed oppvarmede/fuktede granulene ble tørket i en luft-tørkeovn ved 60 °C i 6 timer for å gi en fast farmasøytisk formulering i form av granuler (eksempel 4).

Eksempel 5

[0070] Maisstivelse (handelsnavn: "Nisshoku Corn Starch", fremstilt av Nippon Shokuhin Kako K.K.) (69 g), krystallinsk cellulose (handelsnavn: "CEOLUS PH301", fremstilt av Asahi Kasei Corporation) (21 g), metakrylsyrekopolymer S (handelsnavn: "Eudragit S100", fremstilt av EVONIK) (30 g), en førgelatinisert stivelse (handelsnavn: "LYCATAB PGS", fremstilt av ROQUETTE) (30 g), og cilostazol (fremstilt av Otsuka Pharmaceutical Co., Ltd.) (150 g) ble blandet, og blandingen ble satt inn i en hastighetselter (modellnummer: NSK-150, fremstilt av Okada Seiko K.K.), og til dette ble det tilsatt 75 ml 4 % vandig polysorbat 80-løsning (inneholdende 3 g polysorbat 80) og rensset vann (20 g) under omrøring for å gi en utgangssammensetning (utgangssammensetningseksempel 5).

[0071] Utgangssammensetningen ble utsatt for ekstruderingsgranulering med en ekstruderingsgranulator utstyrt med en kuppeldyse (hulldiameter: 0,6 mm, DomeGran DG-L1, fremstilt av DALTON Co. LTD.) for å gi våte granuler. De våte granulene ble behandlet med en sfæroidisør (Murmerizer QJ-400, fremstilt av DALTON Co. LTD.) for å regulere formen og størrelsen på granulene, og derved oppnå utgangssammensetningen av våte granuler.

[0072] Utgangssammensetningen av våte granuler ble utsatt for oppvarming og fukting med en dampovn (HEALSIO, fremstilt av SHARP CORPORATION) ved "varm modus" i 20 minutter slik at maisstivelsen kunne førgelatineres. De dermed oppvarmede/fuktede granulene ble tørket i en luft-tørkeovn ved 60 °C i 6 timer for å gi en fast farmasøytisk formulering i form av granuler (eksempel 5).

Eksempel 6

[0073] Maisstivelse (handelsnavn: "Nisshoku Corn Starch", fremstilt av Nippon Shokuhin Kako K.K.) (69 g), krystallinsk cellulose (handelsnavn: "CEOLUS pH301", fremstilt av Asahi Kasei Corporation) (21 g), metakrylsyrekopolymer S (handelsnavn: "Eudragit S100", fremstilt av EVONIK) (30 g), en førgelatinisert stivelse (handelsnavn: "LYCATAB PGS", fremstilt av ROQUETTE) (30 g), sitronsyre (6 g) og cilostazol (fremstilt av Otsuka Pharmaceutical Co., Ltd.) (150 g) ble blandet, og blandingen ble satt inn i en hastighetselter (modellnummer: NSK-150, fremstilt av Okada Seiko K.K.), og til dette ble det satt 75 ml 4 % vandig polysorbat 80-løsning (inneholdende 3 g polysorbat 80) og rensset vann (20 g) ble tilsatt under omrøring for å

gi en utgangssammensetning (utgangssammensetningseksempel 6).

[0074] Utgangssammensetningen ble utsatt for ekstruderingsgranulering med en ekstruderingsgranulator utstyrt med en kuppeldyse (hulldiameter: 0,5 mm, DomeGran DG-L1, fremstilt av DALTON Co. LTD.) for å gi våte granuler. De våte granulene ble behandlet med en sfæroidisør (Murmerizer QJ-400, fremstilt av DALTON Co. LTD.) for å regulere formen og størrelsen på granulene, og derved å oppnå utgangssammensetningen av våte granuler.

[0075] Utgangssammensetningen av våte granuler ble utsatt for oppvarming og fukting med en dampovn (HEALSIO, fremstilt av SHARP CORPORATION) ved "varm modus" i 20 minutter slik at maisstivelsen kunne førgelatineres. De dermed oppvarmede/fuktede granulene ble tørket i en luft-tørkeovn ved 60 °C i 6 timer for å gi en fast farmasøytisk formulering i form av granuler (eksempel 6).

Referanseeksempel 1 til 6

[0076] Uten oppvarmings-/fuktiggjørende behandling ble utgangssammensetningene av våte granuler (fremstilt i prosedyren i eksemplene 1 til 6) direkte tørket i en luft-tørkeovn ved 60 °C i 6 timer for å gi faste farmasøytiske formuleringer i form av granuler (referanseeksemplene 1 - 6).

Forsøk 1

[0077] Ved hjelp av de faste farmasøytiske formuleringene ifølge eksempel 1 og referanseeksempel 1 som er i form av granuler, ble det følgende eksperimentet utført. Hver av formuleringene ble veid ut i en mengde tilsvarende 100 mg cilostazol, som ble utsatt for løsnings testen ifølge den følgende tilstanden: testløsning: 900 ml 4 % vandig polysorbat 80-løsning; røremetoden (100 rpm). UV-absorpsjonen av prøvene som er samlet i hver forutbestemte tid ble målt for å bestemme løsningshastigheten av medikamentet. To timer etter start av testen ble 0,18 g amylase (handelsnavn: "a-Amylase", fremstilt av Wako Pure Chemical Industries, Limited) tilsatt til hver testløsning, og 4 timer etter start av testen, ble en bufferløsning tilsatt til denne for å justere pH-verdien av hver testløsning til 7,0.

[0078] Resultatene er vist i fig. 1. Med hensyn til referanseeksempel 1 begynte løsningen av denne umiddelbart etter start av løsnings testen, og legemiddelfrigjøringshastigheten ble neppe påvirket med en tilsetning av amylase eller øvre forandring av pH-verdien. Når det gjelder eksempel 1, økte imidlertid legemiddelfrigjøringshastigheten kraftig 4 timer etter at løsnings testen startet, dvs. på tidspunktet når pH-verdien ble endret; og etter 6 timer overskred legemiddelfrigjøringshastigheten i eksempel 1 hastigheten i referanseeksempel 1.

Forsøk 2

[0079] Ved hjelp av de faste farmasøytiske formuleringene i eksempel 2 og referanseeksempel 2, som er i form av granuler, ble det følgende forsøket utført. Hver av formuleringene ble veid ut i en mengde tilsvarende 100 mg av cilostazol, som ble utsatt for løsnings testen i henhold til det følgende forholdet: testløsning: 900 ml 0,3 % vandig natriumlaurylsulfatløsning; røremetoden (100 rpm). UV-absorpsjonen av prøvene samlet i hver forutbestemte tid ble målt for å bestemme løsningshastigheten av medikamentet. To timer etter start av testen ble 0,18 g amylase (handelsnavn: "a-Amylase", fremstilt av Wako Pure Chemical Industries, Limited) tilsatt til hver testløsning, og 4 timer etter start av testen, ble en bufferløsning tilsatt til denne for å justere pH-verdien i hver testløsning til 7,1.

[0080] Resultatene er vist i fig. 2. 2 timer etter start av testen, ved tilsetning av amylase, ble medikamentet fra eksempel 2 løst hurtig, og derved ble det bekreftet at virkningen av den førgelatiniserte stivelsen hadde blitt holdt.

Forsøk 3 - 6

[0081] Ved hjelp av eksemplene 3-6 og referanseeksempelene 3-6, ble den samme testen som forsøk 2 utført (forsøk 3-6). Imidlertid var pH-nullstillingen 4 timer etter start av løsnings testen "7,1" for forsøkene 3, 4 og 5, og "7,5" for forsøk 6. I alle tilfeller, som et resultat av forsøk 2, var løsningene i eksemplene 3-6 mer vedvarende enn for de i referanseeksempelene 3 - 6 (fig. 3-6).

[0082] Til slutt, ifølge resultatene av forsøkene 1 - 6, har det blitt funnet at formuleringene ifølge den foreliggende oppfinnelsen har to egenskaper, dvs. å frigjøre et medikament i hver formulering inneholdende førgelatinisert stivelse på grunn av virkningen at amylase fordøyer stivelsen, og i tillegg kontrollere legemiddel-frigjøringen avhengig av pH-verdien på grunn av tilsetningen av en enterisk bestanddel.

Evaluerings av farmakokinetikk

[0083] Ved hjelp av granulene inneholdende cilostazol fremstilt i eksemplene 4-6, ble hver granul som inneholder 100 mg cilostazol administrert til 7 friske, voksne menn etter måltidet, og deretter ble blodoppsamlingen utført med tiden og konsentrasjonen av cilostazol i blodet målt.

[0084] Og, på samme måte, ble kommersielt tilgjengelig Pletaal-tablett[®] (inneholdende 50 mg cilostazol) (referanseeksempel 7) administrert til 7 friske, voksne menn etter måltidet, og deretter ble blodoppsamlingen utført med tiden og konsentrasjonen av cilostazol i blodet ble målt. Resultatene er vist i tabell 1 og fig.7.

[0085] Sammenlignet med referanseeksempel kunne tidspunktet for C_{max} i alle eksemplene forsinkes. Blant disse resultatene oppviste resultatet i eksempel 6 som

inneholdt den organiske syren høyere $C_{\max}$ og AUC enn de i eksemplene 4 og 5. Imidlertid viste formuleringene i eksempel 4 og 5 (spesielt eksempel 4) en redusert $C_{\max}$ sammenlignet med referanseeksempel, og i tillegg en farmakokinetisk profil som kan holde en aktivitet av et medikament på lang sikt.

5 **[0086]** Metakrylsyrekopolymer L er en enterisk bestanddel som kan løses opp ved pH 6 eller høyere, og metakrylsyrekopolymer S er en enterisk bestanddel som kan løses opp ved pH 7 eller høyere. Ifølge resultatene av forsøkene 3-5, der henholdsvis løsningshastighetene fra eksemplene 3-5 er vist, er det blitt funnet at jo høyere pH-område ved hvilket den inneholdte enteriske bestanddelen kan løses i, jo langsommere er løsningshastigheten for å forsinke løsningen.

10 **[0087]** Som vist i fig. 7, men når hver granul ifølge den foreliggende oppfinnelsen inneholdende cilostazol faktisk ble administrert til friske voksne, var resultatet uforenlig med resultatet av løsningsstestene (se resultatene fra eksempel 4 og eksempel 5). Nemlig har granulen hvis pH-område hvorved den enteriske bestanddelen kan løses er lavere (dvs. eksempel 4, som har lavere pH-område av denne enn eksempel 5) en profil for å foreta løsningen gradvis og gjøre effekten vedvarende opprettholdt.

15 **[0088]** Og det er funnet at den faste farmasøytiske formuleringen inneholdende en kombinasjon av to eller flere enteriske bestanddeler som har forskjellige pH-områder for løsning (som eksempel 4) har en farmakokinetisk profil for å minske $C_{\max}$ og holde blodnivået konstant for å gjøre effekten vedvarende opprettholdt i en lang periode etter administrering, sammenlignet med tilfellene ved hjelp av en form for enterisk bestanddel.

20 **[0089]** På den annen side, i tilfellet av eksempel 6, som inneholder en enterisk bestanddel som har et høyere pH-område for løsning, og videre inneholder en organisk syre, ble det antatt at løsningen forsinkes mer og mer, selv om pH-verdien rundt medikamentet stiger ettersom den organiske syren forsinker den faktiske pH-verdistigningen. Men i både resultatet av løsnings testen i forsøk 6, og resultatet av den farmakokinetiske testen i dette dokumentet ble medikamentet i eksempel 6 skarpt løst etter å ha kjørt opp pH-området hvorved den enteriske bestanddelen kan løses opp, selv om en liten forsinkelse av løsningen ble observert. Det er funnet at den faste farmasøytiske formuleringen videre inneholder en organisk syre (f.eks. sitronsyre) sammen med et enterisk bestanddel (som eksempel 6) har en farmakokinetisk profil for å løse opp en tilstrekkelig mengde av medikamentet for en kort periode etter at pH-verdien endres, men man senker den opprinnelige løsningen.

30 **[0090]** Basert på funnene, er det blitt mulig å utforme en formulering for vedvarende frigjøring for å passe til ethvert formål ved hensiktsmessig valg av sammensetningene ifølge den foreliggende oppfinnelsen, og det kan også være mulig å utforme en formulering for vedvarende frigjøring som kan holde et konstant blodnivå av et

medikament for en lang tid ved å kombinere den foreliggende formuleringen for vedvarende frigjøring og en normal formulering for vedvarende frigjøring.

[Tabell 1]

Formulering	AUC _t (ng·timer/ml)	C _{max} (ng/ml)	T _{max} (timer)	AUC _∞ (ng·timer/ml)
Referanse-eksempel 7 (50 mg)	5555	715	2,4	5973
Eksempel 4 (100 mg)	6679	351	11.1	15114
Eksempel 5 (100 mg)	7282	524	7,1	12029
Eksempel 6 (100 mg)	9810	747	7.4	11305
Merk) "hr" indikerer time(r). AUC_t: Arealet under en kurve av korrelasjon mellom plasmanivået og utløp av tiden (i trapesregelen) AUC_∞: Areal under en kurve av korrelasjon mellom plasmanivået og utløp av tid til uendelig tid C_{max}: Maksimal plasmakonsentrasjon T_{max}: Tid-til-maksimal plasmakonsentrasjon				

P a t e n t k r a v**1.** Fast farmasøytisk formulering omfattende

(a) cilostazol, (b) en førgelatinisert stivelse i en mengde på 10 til 90 vekt-% basert på hele vekten av formuleringen, (c) én eller flere typer enteriske bestanddeler, og (d) en organisk syre.

2. Den faste farmasøytiske formuleringen ifølge krav 1, der den organiske syren inneholdes i 0,5 til 5 vekt-%.

3. Den faste farmasøytiske formuleringen ifølge krav 1 eller 2, der den organiske syren er sitronsyre.

4. Den faste farmasøytiske formuleringen ifølge hvilket som helst av kravene 1 til 3, der den ene eller flere typene enteriske bestanddeler omfatter hydroksypropylmetylcelluloseacetatsuksinat, hydroksypropylmetylcelluloseftalat, karboksymetyletylcellulose, metakrylsyrekopolymer L og/eller metakrylsyrekopolymer S.

5. Den faste farmasøytiske formuleringen ifølge krav 3, der de enteriske bestanddelene omfatter metakrylsyrekopolymer S.

6. Den faste farmasøytiske formuleringen ifølge hvilket som helst av kravene 1 til 5, der den førgelatiniserte stivelsen er førgelatinisert maisstivelse.

7. Den faste farmasøytiske formuleringen ifølge hvilket som helst av kravene 1 til 6 som fremstilles av de følgende trinnene (i) og (ii):

- (i) å blande cilostazol, en stivelse, én eller flere typer enteriske bestanddeler og en organisk syre for å fremstille en utgangssammensetning, og
- (ii) å utsette utgangssammensetningen for en førgelatinisering av stivelse.

8. Den faste farmasøytiske formuleringen ifølge krav 7, der stivelsen i (i) er én eller en blanding som består av en stivelse, en delvis førgelatinisert stivelse og/eller en førgelatinisert stivelse, forutsatt at stivelsen i (i) ikke bare er en førgelatinisert stivelse.

9. Den faste farmasøytiske formuleringen ifølge hvilket som helst av kravene 1 til 8, som er i form av en partikkel.

10. Den faste farmasøytiske formuleringen ifølge hvilket som helst av kravene 1 til 8, som er i form av en granul eller et pulver.

5 **11.** Den faste farmasøytiske formuleringen ifølge krav 10 som fremstilles ved en ekstruderingsgranuleringsmetode.

12. Kapselformulering, som omfatter den faste farmasøytiske formuleringen ifølge kravene 9, 10 og/eller 11.

10 **13.** Tablettformulering som omfatter den faste farmasøytiske formuleringen ifølge kravene 9, 10 og/eller 11.

14. Fremgangsmåte for fremstilling av den faste farmasøytiske formuleringen ifølge hvilket som helst av kravene 1 til 11, der stivelsen fergelatineres ved
15 oppvarming under fremstillingsprosessen.

15. Fremgangsmåten ifølge krav 14, der oppvarmingen er forbundet med fukting.

20 **16.** Den faste farmasøytiske formuleringen ifølge hvilket som helst av kravene 1 til 11 som fremstilles av fremgangsmåten ifølge krav 14 eller 15.

17. Kapselformulering, som fylles med en granul eller pulver med hurtig frigjøring inneholdende cilostazol, og granulen eller pulveret ifølge ett eller flere av kravene 9 til 11.

Fig. 1

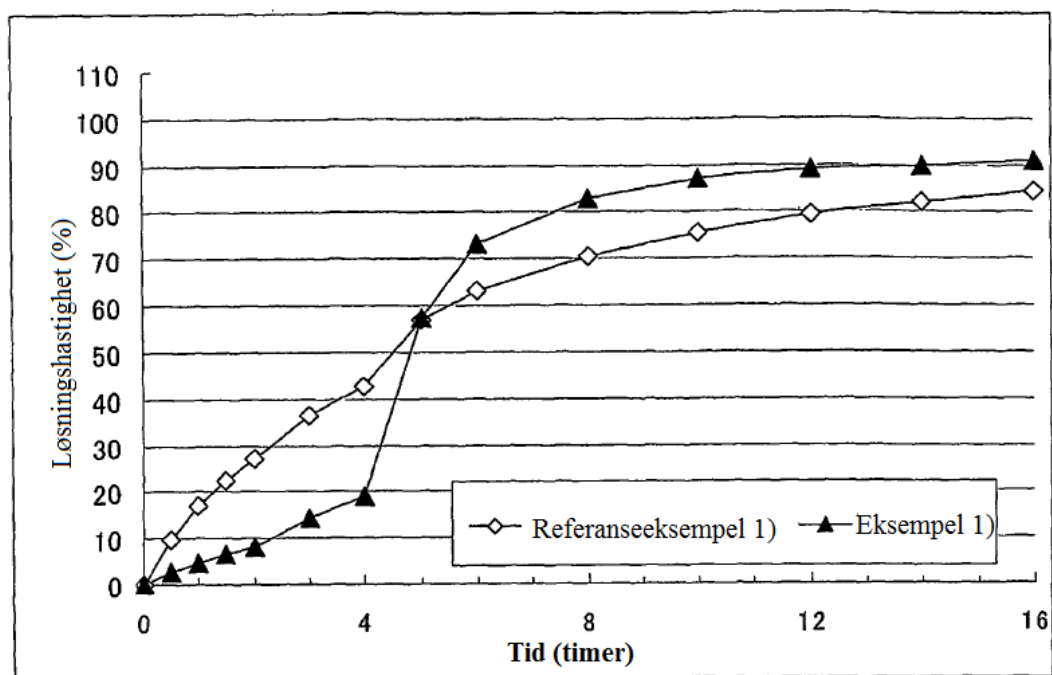


Fig. 2

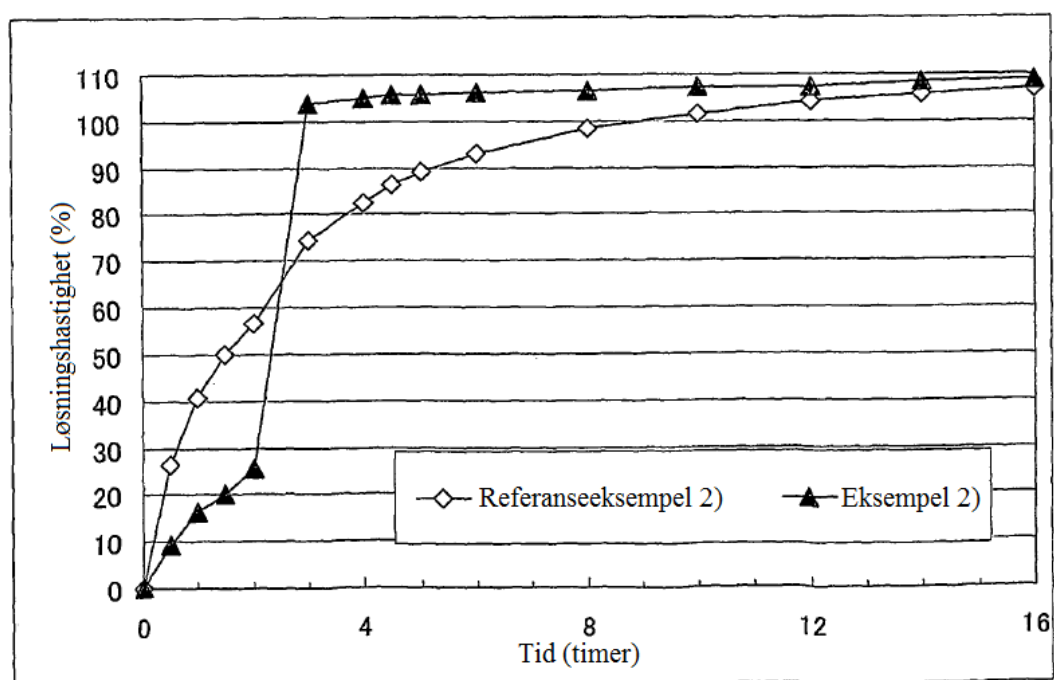


Fig. 3

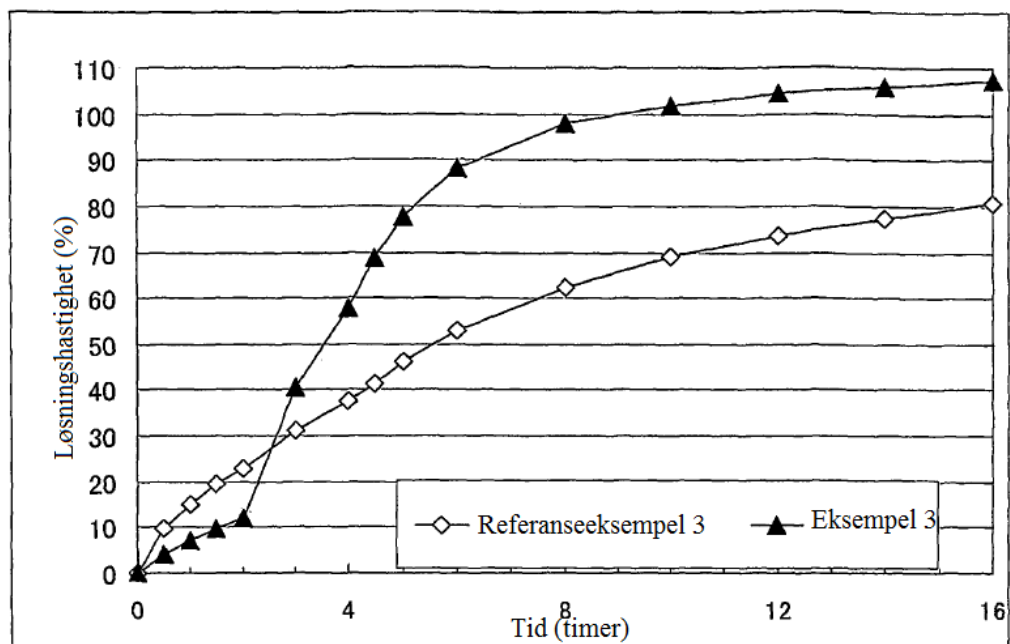


Fig. 4

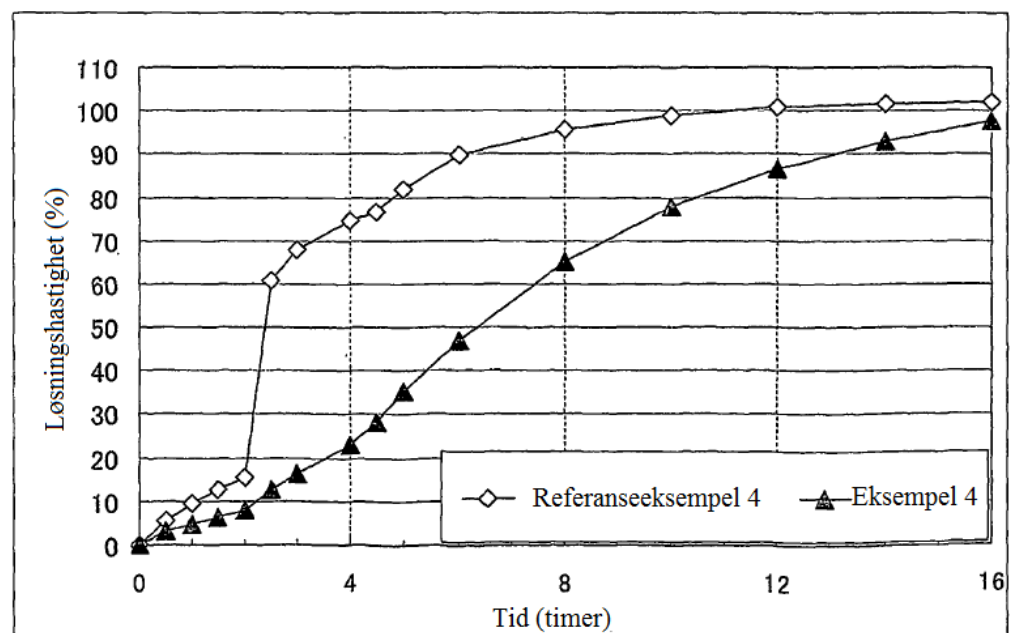


Fig. 5

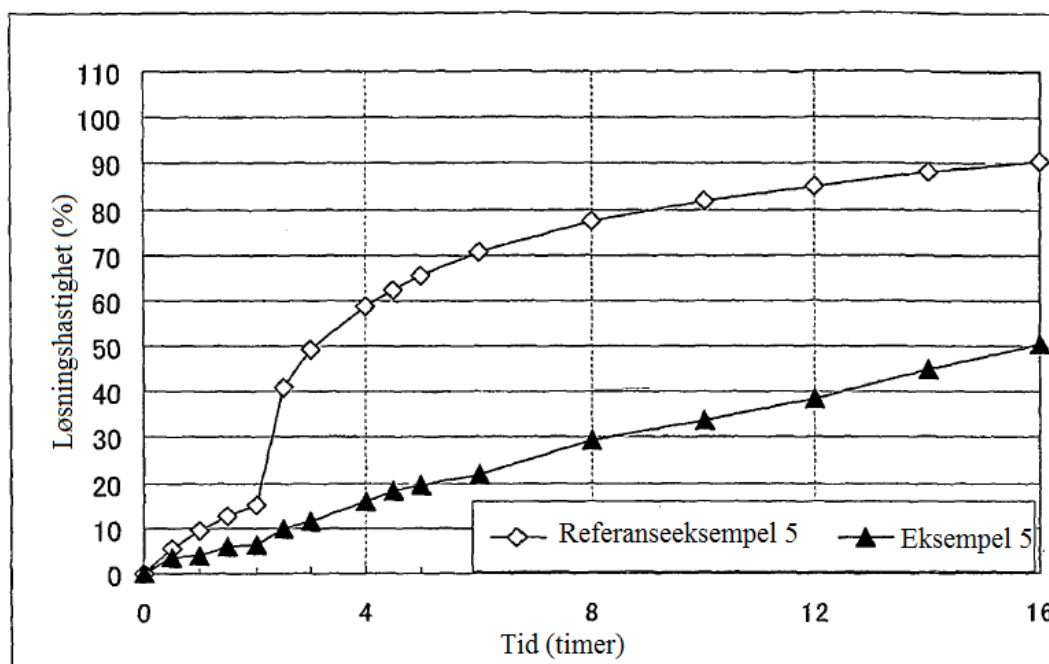


Fig. 6

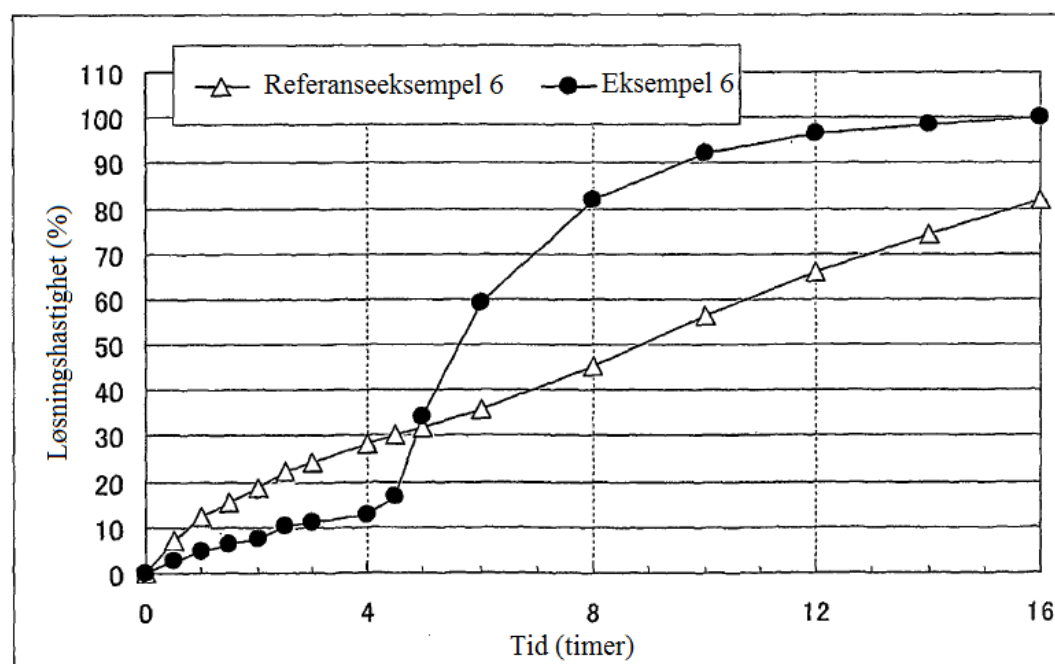


Fig. 7

