

(12) SOLICITUD INTERNACIONAL PUBLICADA EN VIRTUD DEL TRATADO DE COOPERACIÓN EN MATERIA DE PATENTES (PCT)

(19) Organización Mundial de la Propiedad Intelectual
Oficina internacional



(43) Fecha de publicación internacional
15 de agosto de 2013 (15.08.2013) WIPO | PCT

(10) Número de Publicación Internacional
WO 2013/117793 A1

(51) Clasificación Internacional de Patentes:
A61K 31/4709 (2006.01) A61K 47/04 (2006.01)
A61K 9/20 (2006.01) A61P 7/02 (2006.01)
A61K 47/26 (2006.01)

(21) Número de la solicitud internacional:
PCT/ES2013/070072

(22) Fecha de presentación internacional:
8 de febrero de 2013 (08.02.2013)

(25) Idioma de presentación: español

(26) Idioma de publicación: español

(30) Datos relativos a la prioridad:
P201230213
10 de febrero de 2012 (10.02.2012) ES

(71) Solicitante: LABORATORIOS NORMON S.A.
[ES/ES]; Ronda de Valdecarrizo 6, E-28760 Tres Cantos - Madrid (ES).

(72) Inventores: GRANDÍO TIERNO, Jesús; Urb. El Noray, portal 2 1ªA, E-28692 Villafranca del Castillo - Madrid (ES). FERNÁNDEZ ALJÓN, Antonio; Playa de Llafranc 15, E-28660 Boadilla del Monte - Madrid (ES). GOVANTES ESTESO, Carlos; Juan Alvarez Mendizábal 15, 4º izq., E-28008 Madrid (ES). BUENO SÁNCHEZ,

María de los Angeles; Azorín 48, E-28863 Cobeña - Madrid (ES).

(74) Mandatarios: CURELL SUÑOL, Marcelino et al.; CURELL SUÑOL SLP - Passeig de Gràcia, 65 bis, E-08008 Barcelona (ES).

(81) Estados designados (a menos que se indique otra cosa, para toda clase de protección nacional admisible): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

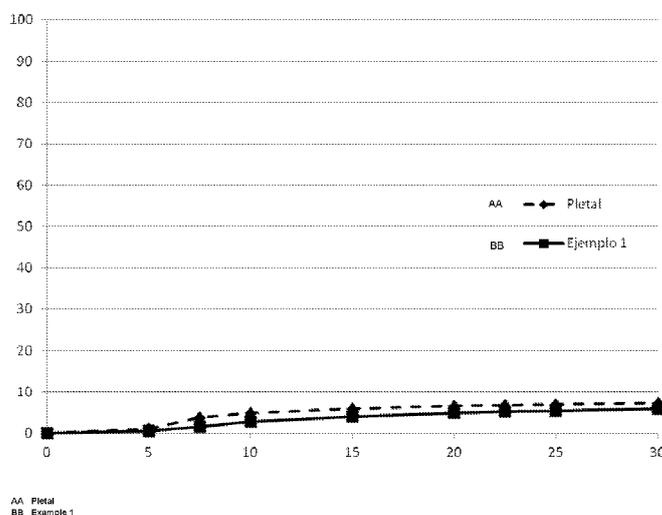
(84) Estados designados (a menos que se indique otra cosa, para toda clase de protección regional admisible): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), euroasiática (AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), europea (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT,

[Continúa en la página siguiente]

(54) Title: SOLID CILOSTAZOL PHARMACEUTICAL COMPOSITION

(54) Título : COMPOSICIÓN FARMACÉUTICA SÓLIDA DE CILOSTAZOL

FIGURA 1



(57) Abstract: The present invention relates to a solid cilostazol pharmaceutical composition that comprises cilostazol as active principle, a binder that contains a mixture of a sugar alcohol and talc, and, optionally, a disintegrant. Said combination of excipients confers appropriate solubility on the active principle. The present invention also relates to the use of said composition for preparing pharmaceutical forms of cilostazol for oral administration. The invention also relates to tablets prepared with the composition of the invention, which exhibit appropriate properties in terms of solubility and bioavailability of the cilostazol. The present invention also relates to methods for preparing the cilostazol tablets and composition, and also to the use thereof as drugs.

(57) Resumen: La presente invención se refiere a una composición farmacéutica sólida de cilostazol que comprende cilostazol como principio activo, un agente aglutinante que contiene una mezcla de un alcohol de azúcar y talco, y, opcionalmente, un agente disgregante. Dicha combinación de excipientes confiere una solubilidad apropiada al principio activo. También se refiere al uso de dicha composición para la preparación de formas

farmacéuticas de cilostazol para su administración por vía oral. La invención

[Continúa en la página siguiente]



WO 2013/117793 A1



RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

— *antes de la expiración del plazo para modificar las reivindicaciones y para ser republicada si se reciben modificaciones (Regla 48.2(h))*

Publicada:

— *con informe de búsqueda internacional (Art. 21(3))*

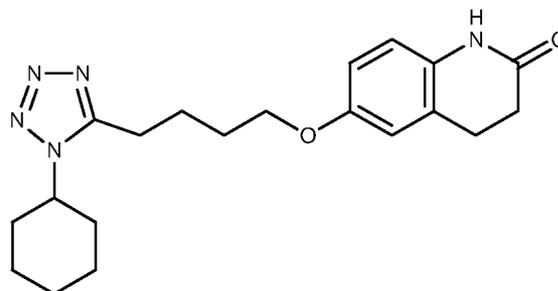
COMPOSICIÓN FARMACÉUTICA SÓLIDA DE CILOSTAZOL

DESCRIPCION**5 Campo de la técnica**

La presente invención se refiere a composiciones farmacéuticas sólidas de cilostazol que presentan una solubilidad apropiada del principio activo, y que se pueden emplear para preparar formas farmacéuticas de cilostazol para su administración
10 por vía oral.

Estado de la técnica anterior

El cilostazol es la D.C.I. del compuesto químico 6-[4-(1-ciclohexil-1*H*-tetrazol-5-il)butoxi-3,4-dihidro-2(1*H*)-quinolinona, que responde a la siguiente fórmula:
15



El cilostazol fue descrito por primera vez en 1979 por la compañía Otsuka en la patente belga BE878548.

20 El cilostazol es un inhibidor de la enzima fosfodiesterasa III (PDE III) y se emplea en medicina como antitrombótico para mejorar la distancia máxima y exenta de dolor que pueden caminar pacientes que padecen de claudicación intermitente, que no padecen de dolor en estado de reposo y que no presentan indicios de necrosis tisular periférica (estadio II de la clasificación de Fontaine de enfermedad arterial
25 periférica).

El cilostazol es un principio activo prácticamente insoluble en agua, y se considera que su biodisponibilidad a partir de composiciones farmacéuticas está limitada por la velocidad de disolución.

En la solicitud de patente norteamericana US-A-2005/0255155 se describe que en el Biopharmaceutics Classification System el cilostazol está clasificado como fármaco de Clase II, caracterizado por una baja solubilidad y una elevada permeabilidad. También se describe que la absorción oral del cilostazol es rápida y completa,
5 y que los perfiles cinéticos de cilostazol muestran que, cuando la disolución *in vivo* es completa, no hay limitación a la absorción.

Por ello en el estado de la técnica se encuentran diferentes aproximaciones dirigidas a solucionar el problema de la solubilidad del cilostazol, mejorando la velocidad de disolución y, en consecuencia, su biodisponibilidad.

10 En la ficha técnica del medicamento Pletal[®] se describe un comprimido que comprende 100 mg de cilostazol como principio activo y como excipientes: almidón de maíz, celulosa microcristalina, carmelosa cálcica, hipromelosa y estearato magnésico.

En la solicitud de patente internacional WO-A-00/57881 se describen composicio-
15 nes que comprenden cilostazol como principio activo y que presentan una dispersabilidad y/o solubilidad mejorada del principio activo. En dichas composiciones el cilostazol, con un tamaño de partícula de 10 μm o menos, se incorpora a un agente solubilizante y/o dispersante seleccionado de entre el grupo formado por un polímero hidrosoluble, un tensioactivo, o mezcla de los mismos. De acuerdo con la des-
20 cripción y los ejemplos que figuran en la misma el agente solubilizante preferido es el laurilsulfato sódico, solo o en combinación con polímeros hidrosolubles como, por ejemplo, la hidroxipropilcelulosa, o la hidroxipropilmetilcelulosa.

En el marco del desarrollo de nuevas formas polimórficas de cilostazol, en la Formulacón 3 de la solicitud de patente WO-A-03/002121 se describen comprimidos
25 de cilostazol que comprenden como excipientes: almidón, celulosa microcristalina, polivinilpirrolidona, carboximetilalmidón sódico, estearato magnésico y talco. Según el procedimiento descrito, los tres últimos componentes se añaden a la fase extra-granular antes de efectuar la compresión.

En la solicitud de patente internacional WO-A-2005/023225 se describe una solu-
30 ción técnica para mejorar la velocidad de disolución del cilostazol mediante la formación de un adsorbato del mismo sobre un soporte inerte como, por ejemplo, manitol, polivinilpirrolidona o polietilenglicol. El procedimiento para la preparación del

adsorbato comprende disolver el principio activo en cloruro de metileno, añadir el soporte inerte para formar una suspensión y evaporar el disolvente.

La solicitud de patente internacional WO-A-2006/030301 está dirigida al desarrollo de composiciones de cilostazol bioequivalentes a las composiciones comerciales del mismo. En dicho documento se describe una composición farmacéutica en forma de comprimidos que comprende cilostazol, con un tamaño medio de partícula específico de modo que el 90% de las partículas presentan un tamaño inferior a 50 μm , y como excipientes: almidón, hidroxipropilmetilcelulosa, carboximetilcelulosa cálcica, celulosa microcristalina, y estearato magnésico.

- 10 En la solicitud de patente internacional WO-A-2008/030209 se describen composiciones nanoparticuladas de cilostazol que incluyen un agente estabilizante de superficie, de modo que se mejora la baja biodisponibilidad del principio activo y se evita tener que tomarlo durante las comidas. También se describe que los agentes estabilizantes de superficie pueden ser polímeros, oligómeros de bajo peso molecular, productos naturales y tensioactivos, y se cita a un número considerable de ejemplos. También se describen composiciones de cilostazol en forma de comprimidos que comprenden como excipientes: hipromelosa, docusato sódico, sacarosa, lauril sulfato sódico, lactosa monohidrato, celulosa microcristalina silicificada, crospovidona y estearato magnésico.
- 15
- 20 Existe pues la necesidad de disponer de composiciones sólidas de cilostazol alternativas que sean bioequivalentes a las composiciones comerciales existentes, fáciles de preparar, y que, al mismo tiempo, presenten un perfil de disolución reproducible.

25 **Objeto de la invención**

El objeto de la invención es una composición farmacéutica sólida que comprende cilostazol como principio activo.

También es objeto de la invención un comprimido que comprende dicha composición.

- 30 Forma parte también del objeto de la invención la utilización de dicha composición para la preparación de formas sólidas de cilostazol para su administración por vía oral.

- 4 -

También forma parte del objeto de la invención un procedimiento para la preparación de dicha composición y dicho comprimido.

Forma parte también del objeto de la invención la utilización de dicha composición para la preparación de un medicamento para mejorar la distancia máxima y exenta
5 de dolor que pueden caminar pacientes que padecen de claudicación intermitente, que no padecen de dolor en estado de reposo y que no presentan indicios de necrosis tisular periférica (estadio II de la clasificación de Fontaine de enfermedad arterial periférica).

También forma parte del objeto de la invención la utilización de dicho comprimido
10 para la preparación de un medicamento para mejorar la distancia máxima y exenta de dolor que pueden caminar pacientes que padecen de claudicación intermitente, que no padecen de dolor en estado de reposo y que no presentan indicios de necrosis tisular periférica (estadio II de la clasificación de Fontaine de enfermedad arterial periférica).

15

Figuras

En la Figura 1 se representa el perfil de disolución de los comprimidos obtenidos en el Ejemplo 1 y del medicamento comercial Pletal[®] empleando como medio de diso-
20 lución ácido clorhídrico 0,1 N. En ordenadas se representa el porcentaje de principio activo disuelto y en abscisas se representa el tiempo en minutos.

En la Figura 2 se representa el perfil de disolución de los comprimidos obtenidos en el Ejemplo 1 y del medicamento comercial Pletal[®] empleando como medio de diso-
25 lución tampón de acetato sódico 0,05 M (pH=4,5). En ordenadas se representa el porcentaje de principio activo disuelto y en abscisas se representa el tiempo en minutos.

En la Figura 3 se representa el perfil de disolución de los comprimidos obtenidos en el Ejemplo 1 y del medicamento comercial Pletal[®] empleando como medio de diso-
30 lución tampón de fosfato potásico 0,05 M (pH=6,8). En ordenadas se representa el porcentaje de principio activo disuelto y en abscisas se representa el tiempo en minutos.

En la Figura 4 se representa el perfil de disolución de los comprimidos obtenidos en el Ejemplo 1 y del medicamento comercial Pletal[®] empleando como medio de diso-

- 5 -

lución tampón de fosfato potásico 0,05 M (pH=6,8) que contiene laurilsulfato sódico al 0,5%. En ordenadas se representa el porcentaje de principio activo disuelto y en abscisas se representa el tiempo en minutos.

En la Figura 5 se representa el perfil de disolución de los comprimidos obtenidos en el Ejemplo 1 y del medicamento comercial Pletal[®] empleando como medio de disolución agua con laurilsulfato sódico al 0,3 %. En ordenadas se representa el porcentaje de principio activo disuelto y en abscisas se representa el tiempo en minutos. En estas condiciones se consigue un grado de liberación del principio activo próximo al 80%, que permite efectuar una buena comparación entre los perfiles de las dos composiciones y, en este caso, comprobar la similitud significativa que existe entre ambas.

Descripción detallada de la invención

- 15 La composición farmacéutica sólida objeto de la invención comprende:
- a) una cantidad farmacéuticamente efectiva de cilostazol o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato o hidrato del mismo,
 - b) un agente aglutinante que consiste esencialmente de una mezcla de un alcohol de azúcar y talco, y
 - 20 c) opcionalmente un agente disgregante.

Los autores de esta invención han desarrollado una nueva composición farmacéutica sólida de cilostazol que presenta una solubilidad bioequivalente al medicamento comercial y que, cuando se emplea para la preparación de comprimidos, no presenta dificultades de compresión.

- 25 Dichos comprimidos contienen una fase intragranular que comprende la composición farmacéutica de la invención, cuya combinación de principio activo, agente aglutinante formado por un alcohol de azúcar y talco, y opcionalmente, un agente disgregante, facilita de forma sorprendente la disolución del principio activo y permite obtener un perfil de disolución equivalente al del medicamento comercial
- 30 En el contexto de la invención, la expresión “una cantidad farmacéuticamente efectiva” significa una cantidad de un principio activo, que cuando es administrada a un mamífero para tratar una enfermedad o trastorno, es suficiente para conseguir una acción terapéutica. La “cantidad farmacéuticamente efectiva” puede variar en fun-

ción del principio activo, la enfermedad y la severidad de la misma, y de la edad, peso, condición física y respuesta del mamífero a ser tratado.

La composición sólida de cilostazol

5

La composición sólida de cilostazol comprende una cantidad farmacéuticamente efectiva de cilostazol, un agente aglutinante que consiste esencialmente de una mezcla de un alcohol de azúcar y talco, y, opcionalmente, un agente disgregante.

En dicha composición la suma de los porcentajes de los diferentes componentes (principio activo, alcohol de azúcar, talco y, opcionalmente, agente disgregante) es el 100%.

El cilostazol es el principio activo de la composición farmacéutica sólida objeto de la invención.

El cilostazol puede prepararse por ejemplo de acuerdo con el procedimiento descrito en la patente española ES483792.

En el contexto de la invención el término cilostazol incluye cilostazol, así como las sales farmacéuticamente aceptables, los solvatos e hidratos del mismo.

Entre las sales farmacéuticamente aceptables se pueden mencionar, por ejemplo, acetato, besilato, citrato, fumarato, lactato, maleato, mesilato, tartrato, tosilato, bisulfato, hidrobromuro, hidrocloreuro, y sulfato.

Si bien no es descartable la inclusión de un segundo principio activo, preferiblemente la composición comprende cilostazol como único principio activo.

Dada la baja solubilidad en agua del cilostazol, preferiblemente se emplea cilostazol en forma micronizada, de manera que al menos el 50%, preferiblemente el 75% y aún más preferiblemente el 90% de las partículas de cilostazol presentan un tamaño medio de partícula no superior a 10 micras.

Dicho tamaño de partícula puede ser obtenido mediante el control del proceso de reducción del tamaño de partícula que se puede efectuar, por ejemplo, con un molino cerámico o por chorro de aire.

En la composición de la invención el cilostazol habitualmente representa entre el 35% y el 90% en peso sobre el total del peso de la composición, preferiblemente entre el 45% y el 85%, y más preferiblemente entre el 60% y el 70%.

La composición de la invención comprende un agente aglutinante.

- 7 -

Los agentes aglutinantes se emplean en tecnología farmacéutica para causar la adhesión de las partículas pulverulentas en los procesos de granulación.

El agente aglutinante que forma parte de la composición de la invención consiste esencialmente de una mezcla de un alcohol de azúcar y talco.

- 5 El alcohol de azúcar es una forma hidrogenada de un hidrato de carbono, cuyo grupo carbonilo ha sido reducido a un grupo hidroxilo primario o secundario, dependiendo de si el hidrato de carbono contenía un grupo aldehído o un grupo cetona respectivamente.

El alcohol de azúcar apropiado para la composición de la invención se puede seleccionar entre los derivados de monosacáridos como, por ejemplo, sorbitol, manitol, dulcitol, fucitol, iditol, arabitol, xilitol o ribitol, o entre los derivados de disacáridos como, por ejemplo, maltitol, lactitol, isomalt o poliglicitol.

Preferiblemente el alcohol de azúcar se selecciona de entre el grupo formado por sorbitol, manitol, xilitol, isomalt, maltitol y lactitol, más preferiblemente es sorbitol, isomalt, manitol, o maltitol, y aún más preferiblemente es sorbitol.

En la composición de la invención el alcohol de azúcar habitualmente representa entre el 10% y el 45% en peso sobre el peso total de la composición, preferiblemente 15% y el 40%, y más preferiblemente entre el 25 % y el 30%.

El talco es un silicato magnésico hidratado que se emplea habitualmente en composiciones farmacéuticas como agente antiapelmazante, deslizante, diluyente o lubricante.

En la composición de la invención el talco forma parte del agente aglutinante y queda incorporado en la fase intragranular de la composición.

En la composición de la invención el talco habitualmente representa entre el 0,1% y el 5% en peso sobre el peso total de la composición, preferiblemente entre el 0,5% y el 3%, y más preferiblemente entre el 1% y el 2%.

La composición de la invención comprende opcionalmente un agente disgregante. Preferiblemente, la composición de la invención comprende un agente disgregante.

El agente disgregante que preferiblemente forma parte de la composición de la invención es un componente que se incluye en la formulación para garantizar que la composición se rompa en fragmentos pequeños cuando entre en contacto con un líquido, favoreciendo la dispersión y disolución del principio activo.

- 8 -

Entre los agentes disgregantes apropiados para ser incorporados en la composición de la invención se encuentran, por ejemplo, ácido algínico, agar, alginato sódico, almidón de maíz, almidón de patata, almidón glicolato sódico, almidón pregelatinizado, celulosa microcristalina, carboximetilcelulosa cálcica, croscarmelosa sódica, 5 crospovidona, dióxido de silicio coloidal, fosfato cálcico dibásico, fosfato cálcico tribásico, goma guar, hidroxipropilcelulosa de bajo grado de sustitución, poliacrilina potásica, silicato alumínico y magnésico, y mezclas de los mismos.

Preferiblemente el agente disgregante se selecciona de entre el grupo formado por almidón de maíz, almidón de patata, almidón glicolato sódico, almidón pregelatinizado, 10 celulosa microcristalina, carboximetilcelulosa cálcica, crospovidona, dióxido de silicio coloidal, fosfato cálcico dibásico, fosfato cálcico tribásico, y mezclas de los mismos; más preferiblemente entre carboximetilcelulosa cálcica, celulosa microcristalina, crospovidona, dióxido de silicio coloidal, y mezclas de los mismos; y aún más preferiblemente entre carboximetilcelulosa cálcica, crospovidona, y mezclas de los 15 mismos.

En la composición de la invención el agente disgregante habitualmente representa entre el 2% y el 20% en peso sobre el peso total de la composición, más preferiblemente entre el 4% y el 15%, y más preferiblemente entre el 5% y el 10%.

Forma parte del objeto de la invención un procedimiento para preparar la composición 20 de la invención que comprende:

- a) disolver el alcohol de azúcar en agua, un disolvente orgánico, o mezclas de los mismos,
- b) dispersar el talco en la solución obtenida en la etapa a),
- c) amasar el cilostazol y, opcionalmente, el agente disgregante con la dispersión 25 obtenida en la etapa b), y
- d) granular y secar hasta obtener una humedad inferior al 10%.

La composición de la invención puede prepararse por métodos bien conocidos por el experto en la materia, como la granulación por vía húmeda, que se encuentran bien descritos en manuales de tecnología farmacéutica como el libro Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 20th Edition, 30 Philadelphia, Lippincott, Williams & Wilkins, 2000 [ISBN 0 683 306472] o en M. Aulton, Farmacia: La ciencia del diseño de las formas farmacéuticas, 2ª edición, Elsevier, Madrid, 2004 [ISBN 84-8174-728-9].

- 9 -

Una forma preferida de preparar la composición de la invención es la siguiente.

En primer lugar se prepara una solución del alcohol de azúcar en agua y en la misma se dispersa el talco.

El cilostazol y el agente disgregante se mezclan y tamizan, y se granula dicha mezcla por vía húmeda mediante la aplicación de la dispersión del agente aglutinante consistente en un alcohol de azúcar y talco.

La composición de la invención obtenida en forma de granulado se seca por sistema de aire caliente hasta una humedad inferior al 10%, preferiblemente inferior al 5%, obteniéndose de este modo la composición de la invención que resulta apropiada para la preparación de formas farmacéuticas orales de cilostazol.

Por ello, forma parte también del objeto de la invención la utilización de dicha composición para la preparación de formas sólidas de cilostazol para su administración por vía oral.

15 **Formas farmacéuticas orales**

La composición de la invención resulta apropiada para preparar formas farmacéuticas orales, por ejemplo, comprimidos, cápsulas o polvos dosificados en sobres. Entre ellas resultan preferidos los comprimidos, que pueden obtenerse mediante el mezclado y homogeneizado de las composiciones objeto de la invención con agentes auxiliares adecuados, y posterior compresión.

Se ha visto que con la composición de la invención se pueden preparar formas farmacéuticas sólidas orales que presentan un perfil de disolución del cilostazol apropiado y que en el caso de comprimidos, no se observan dificultades en la etapa de compresión.

Por ello, también forma parte del objeto de la invención un comprimido de cilostazol que comprende:

- a) una cantidad de la composición de la invención que sea suficiente como para proporcionar una dosis unitaria efectiva de cilostazol, y
- 30 b) al menos un agente auxiliar.

Preferiblemente los comprimidos de la invención consisten en entre un 35% y un 90% en peso de la composición de la invención, y entre un 10% y un 65% en peso de al menos un agente auxiliar. Más preferiblemente los comprimidos consisten en

entre un 50% y un 75% en peso de la composición de la invención, y en entre un 25% y un 45% en peso de al menos un agente auxiliar. Aún más preferiblemente los comprimidos consisten en entre un 60% y un 70% en peso de la composición de la invención, y en entre un 30% y un 40% en peso de al menos un agente auxiliar.

Como ya se ha mencionado anteriormente, el cilostazol es un principio activo efectivo para tratar la claudicación intermitente.

Para mantener el efecto terapéutico habitualmente se administra a los adultos en dosis diarias comprendidas entre 100 mg y 300 mg, repartidas en dos dosis. Preferiblemente los comprimidos de la invención contienen una dosis unitaria que está comprendida entre los 50 mg y los 150 mg de cilostazol, más preferiblemente contienen 100 mg de cilostazol.

Se ha comprobado que en los comprimidos que comprenden las formulaciones de la invención, no es crítica la selección del agente auxiliar.

El agente auxiliar se puede seleccionar entre el grupo formado por diluyentes, disgregantes, lubricantes, antiadherentes, edulcorantes, saborizantes, aromatizantes, y/o mezclas de los mismos.

El agente auxiliar se puede incorporar tanto en la etapa de granulación para preparar la composición de la invención, como en la etapa de mezclado de la misma con la fase extragranular, o bien en las dos etapas. Preferiblemente el agente auxiliar se incorpora en la etapa de mezclado de la composición de la invención con la fase extragranular.

Los diluyentes son excipientes inertes que facilitan la compresión de materiales pulverulentos y dotan de resistencia a los comprimidos. Se pueden incorporar tanto a la fase intragranular como a la fase extragranular. Preferiblemente se incorporan a la fase extragranular. Entre los diluyentes que se pueden emplear, se encuentran: celulosa microcristalina, celulosa en polvo, celulosa silicificada, lactosa monohidrato, lactosa anhidra, manitol, sorbitol, sacarosa, fructosa, dextrosa, fosfato cálcico dibásico, almidón, almidón pregelatinizado, hidroxipropilcelulosa de bajo grado de sustitución, y/o mezclas de los mismos. Preferiblemente el diluyente empleado en los comprimidos de la invención es celulosa microcristalina.

Los agentes disgregantes son excipientes que provocan una rápida rotura del comprimido cuando éste se introduce en medio acuoso, y también una rápida disgrega-

ción de los gránulos, de manera que se produce una rápida liberación del principio activo.

El comprimido de la invención, además de incluir opcionalmente un agente disgregante en la fase intragranular, también incorpora al menos un agente disgregante en la fase extragranular. Los disgregantes se pueden seleccionar entre el grupo formado por: hidroxipropilcelulosa de bajo grado de sustitución, almidón glicolato sódico, carboximetilcelulosa cálcica, crospovidona, croscarmelosa sódica, y/o sus mezclas. Preferiblemente el agente disgregante empleado es carboximetilcelulosa cálcica, crospovidona, o mezclas de las mismas.

Los lubricantes y antiadherentes son excipientes que reducen las tensiones interparticulares, impiden la adhesión de las partículas, y mejoran la fluidez de las composiciones granuladas o pulverulentas. Los lubricantes se pueden seleccionar entre el grupo formado por talco, sílice coloidal, sales alcalinotérricas del ácido esteárico, especialmente los estearatos magnésico y cálcico, ácido esteárico, palmitoestearato de glicerina, fumarato de estearilo, monoestearato de glicerina, y/o sus mezclas. Uno de los antiadherentes más empleados es la sílice coloidal. Preferiblemente se emplea estearato magnésico, ácido esteárico, sílice coloidal, o sus mezclas, como lubricante extragranular.

Como ya se ha descrito anteriormente, en los comprimidos de la invención se emplea talco como agente lubricante en la fase intragranular en combinación con el alcohol de azúcar.

Los comprimidos de esta invención pueden contener además edulcorantes, aromatizantes y saborizantes, con el objeto de conseguir unas características organolépticas (aroma y sabor) adecuadas que sean aceptables por los pacientes. Entre los edulcorantes pueden citarse sacarina sódica, aspartamo, manitol, xilitol, sacarosa, sorbitol y glicirricinato amónico, y entre los aromatizantes y saborizantes aromas de frutas y plantas, por ejemplo naranja, anís, menta, etc.

Los nombres de los productos comerciales correspondientes a los distintos tipos de excipientes mencionados se pueden encontrar en Rowe *et al.*, Handbook of Pharmaceutical Excipients, Fourth Edition, London, 2003 (ISBN 0-85369-472-9).

La cantidad de agente auxiliar presente en los comprimidos de la invención depende de la funcionalidad del mismo. Por ejemplo la cantidad de diluyente puede estar comprendida entre el 10% y el 30% sobre el peso total del comprimido, preferible-

mente entre el 15% y el 25% sobre el peso total del comprimido; la cantidad de agente disgregante puede estar comprendida entre el 2% y el 25% sobre el peso total del comprimido, preferiblemente entre el 7% y el 17% sobre el peso total del comprimido; y la cantidad de agente lubricante puede estar comprendida entre el 0,5% y el 6% sobre el peso total del comprimido, preferiblemente entre el 2% y el 4% sobre el peso total del comprimido.

Estos porcentajes del agente auxiliar se refieren al agente auxiliar que forma parte del componente extragranular del comprimido de cilostazol. Dicho comprimido comprende además, como componente intragranular, la composición de la invención que comprende el principio activo, agente aglutinante (alcohol de azúcar y talco) y el agente disgregante.

En una realización preferida los comprimidos de la invención comprenden entre un 20% y un 80% en peso de cilostazol, preferiblemente entre el 35% y el 65%, y más preferiblemente entre el 40% y el 50%; entre un 10% y un 30% en peso de alcohol de azúcar, preferiblemente entre un 12% y un 25%, y más preferiblemente entre un 15% y un 20%; entre el 10% y el 30% en peso de un diluyente, preferiblemente entre el 15% y el 25%, más preferiblemente entre el 17% y el 22%; entre un 2% y un 25% en peso de un agente disgregante, preferiblemente entre un 10% y un 20%, y más preferiblemente entre un 12% y un 18%; entre 0,1% y 5% en peso de talco, preferiblemente entre 0,4% y 2%, y más preferiblemente entre 0,6% y 1%; entre 0,5% y 6% de lubricante extragranular, preferiblemente entre 1,5% y 4,5%, y más preferiblemente entre 2% y 4%, de modo que la suma de los porcentajes en peso de los componentes sobre el total de la composición es igual al 100%. En otra realización más preferida el alcohol de azúcar es seleccionado entre sorbitol, maltitol, manitol e isomalt; el diluyente es celulosa microcristalina; el disgregante se selecciona de carboximetilcelulosa cálcica, crospovidona y sus mezclas; y el lubricante extragranular se selecciona de entre el grupo formado por estearato magnésico, ácido esteárico, sílice coloidal y sus mezclas.

El agente disgregante que forma parte del comprimido de la invención se encuentra opcionalmente dividido en dos fracciones: una fracción intragranular que se granula opcionalmente conjuntamente con el principio activo con la dispersión de talco en la solución de sorbitol, y una fracción extragranular que se añade al granulado junta-

mente con el diluyente y los lubricantes extragranulares antes de preparar el comprimido.

Preferiblemente la fase intragranular incluye un agente disgregante. En este caso preferido, la fracción de agente disgregante intragranular representa generalmente
5 entre el 10% y el 90% en peso del total de agente disgregante que forma parte del comprimido, preferiblemente entre el 20% y el 80%, más preferiblemente entre el 30% y el 70%, aún más preferiblemente entre el 40% y el 60%, y todavía más preferiblemente entre el 52% y el 57%.

En una realización preferida los comprimidos de la invención comprenden:

- 10 a) entre 50 mg y 150 mg de cilostazol,
- b) entre 20 mg y 60 mg de un alcohol de azúcar seleccionado entre sorbitol, isomalt, manitol, o maltitol,
- c) entre 20 mg y 60 mg de celulosa microcristalina,
- d) entre 9 mg y 27 mg de carboximetilcelulosa cálcica,
- 15 e) entre 8 mg y 24 mg de crospovidona,
- f) entre 1 mg y 4 mg de talco,
- g) entre 2 mg y 8 mg de estearato magnésico,
- h) entre 0,8 mg y 2,4 mg de sílice coloidal, y
- i) entre 1,2 mg y 3,6 mg de ácido esteárico.

20 En una realización más preferida los comprimidos de la invención comprenden:

- a) entre 50 mg y 150 mg de cilostazol,
- b) entre 20 mg y 60 mg de sorbitol,
- c) entre 20 mg y 60 mg de celulosa microcristalina,
- d) entre 9 mg y 27 mg de carboximetilcelulosa cálcica,
- 25 e) entre 8 mg y 24 mg de crospovidona,
- f) entre 1 mg y 4 mg de talco,
- g) entre 2 mg y 8 mg de estearato magnésico,
- h) entre 0,8 mg y 2,4 mg de sílice coloidal, y
- i) entre 1,2 mg y 3,6 mg de ácido esteárico.

30 Un comprimido particularmente preferido comprende:

- a) 100 mg de cilostazol,
- b) 40 mg de sorbitol,
- c) 45 mg de celulosa microcristalina,

- 14 -

- d) 18 mg de carboximetilcelulosa cálcica,
- e) 16 mg de crospovidona,
- f) 2 mg de talco,
- g) 4 mg de estearato magnésico,
- 5 h) 1,6 mg de sílice coloidal, y
- i) 2,4 mg de ácido esteárico.

Forma parte del objeto de la invención un procedimiento para preparar un comprimido que comprende:

- a) disolver el alcohol de azúcar en agua, un disolvente orgánico, o mezclas de
10 los mismos,
- b) dispersar el talco en la solución obtenida en la etapa a),
- c) amasar el cilostazol y, opcionalmente, el agente disgregante con la dispersión obtenida en la etapa b),
- d) granular y secar hasta obtener una humedad inferior al 10%,
- 15 e) añadir al menos un agente auxiliar, mezclar y comprimir.

Una forma de preparar el comprimido puede ser por ejemplo la siguiente. En primer lugar se prepara la composición de la invención por mezclado y tamizado del principio activo y una parte del agente disgregante, y granulación de dicha mezcla por vía húmeda mediante la aplicación de una dispersión de un agente aglutinante
20 consistente en un alcohol de azúcar y talco, en un agua. La mezcla granulada se seca en un lecho fluido hasta obtener una humedad inferior al 10%, preferiblemente inferior al 5%, y se tamiza. A continuación se agrega el agente auxiliar, se mezcla y se procede a la compresión en una máquina convencional.

En la fabricación de los comprimidos de la invención no se han observado problemas de adherencia significativos en los punzones de la máquina de comprimir.
25

Una vez obtenido el comprimido, si se desea puede aplicarse una capa exterior de recubrimiento protector utilizando técnicas también convencionales, por ejemplo mediante grageado o pulverización.

En una realización preferida, el comprimido incluye además una capa exterior de
30 recubrimiento.

En este caso pueden emplearse los recubrimientos disponibles comercialmente.

Con las composiciones de la invención también pueden prepararse cápsulas o polvos dosificados en sobres que comprenden una cantidad de la composición suficiente como para proporcionar una dosis unitaria efectiva de cilostazol.

En el caso de una cápsula o sobre la dosis unitaria de cilostazol está comprendida
5 entre 50 mg y 150 mg, preferiblemente la dosis unitaria es 100 mg.

Las cápsulas pueden prepararse por métodos bien conocidos por el experto en la materia, y que se encuentran bien descritos en el libro Remington anteriormente citado. Por ejemplo mediante una máquina de encapsulación en la que se dosifica la composición de la invención en cápsulas de gelatina dura.

10 Los sobres se rellenan con la cantidad de composición de la invención que contiene la dosis unitaria deseada de cilostazol.

Forma parte también del objeto de la invención la utilización de la composición de la invención para la preparación de un medicamento para mejorar la distancia máxima y exenta de dolor que pueden caminar pacientes que padecen de claudicación
15 intermitente, que no padecen de dolor en estado de reposo y que no presentan indicios de necrosis tisular periférica (estadio II de la clasificación de Fontaine de enfermedad arterial periférica).

También forma parte del objeto de la invención la composición de la invención para mejorar la distancia máxima y exenta de dolor que pueden caminar pacientes que
20 padecen de claudicación intermitente, que no padecen de dolor en estado de reposo y que no presentan indicios de necrosis tisular periférica (estadio II de la clasificación de Fontaine de enfermedad arterial periférica).

Forma parte también del objeto de la invención la utilización del comprimido de la invención para la preparación de un medicamento para mejorar la distancia máxima
25 y exenta de dolor que pueden caminar pacientes que padecen de claudicación intermitente, que no padecen de dolor en estado de reposo y que no presentan indicios de necrosis tisular periférica (estadio II de la clasificación de Fontaine de enfermedad arterial periférica).

También forma parte del objeto de la invención el comprimido de la invención para
30 mejorar la distancia máxima y exenta de dolor que pueden caminar pacientes que padecen de claudicación intermitente, que no padecen de dolor en estado de reposo y que no presentan indicios de necrosis tisular periférica (estadio II de la clasificación de Fontaine de enfermedad arterial periférica).

Perfiles de disolución

En estos ensayos se compararon los perfiles de disolución de los comprimidos de la invención frente a comprimidos del medicamento comercial Pletal® 100 mg en las condiciones experimentales que se describen en los Ejemplos.

Para ello se emplearon cinco medios de disolución:

- 1) ácido clorhídrico 0,1 H,
- 2) tampón acetato sódico 0,05 M (pH = 4,5),
- 10 3) tampón fosfato potásico 0,05 M (pH = 6,8),
- 4) tampón fosfato potásico 0,05 M (pH = 6,8), con laurilsulfato sódico al 0,5% y
- 5) agua con laurilsulfato sódico al 0,3 %.

Los resultados ponen de manifiesto que, de acuerdo con las directrices de EMA, los perfiles de disolución de los comprimidos de la invención comparados con el medicamento de referencia Pletal® 100 mg son similares.

Los ensayos con los comprimidos obtenidos en los ejemplos de referencia descritos más adelante, no condujeron a la obtención de perfiles de disolución equivalentes a los del medicamento de referencia, a pesar de incluir cantidades considerables de alcohol de azúcar, pero sin talco en la fase intragranular (ver Ejemplo de Referencia 3), o incluyendo talco en la fase extragranular (ver Ejemplo de Referencia 2).

Solamente cuando se han preparado comprimidos que comprenden la composición de la invención se obtiene un perfil de disolución apropiado, es decir, solamente cuando se ha granulado el principio activo, opcionalmente mezclado con un agente disgregante, con un agente aglutinante que consiste esencialmente en una mezcla de un alcohol de azúcar y talco se ha obtenido un perfil de disolución de cilostazol análogo al del medicamento de referencia, y no se han observado dificultades en el procedimiento de compresión.

Así pues, se ha comprobado sorprendentemente que los comprimidos que comprenden la composición de la invención presentan una solubilidad bioequivalente al medicamento comercial, y que no presentan dificultades en la etapa de compresión.

EjemplosEjemplo de referencia 1.-Preparación de comprimidos de cilostazol con sorbitol en la fase intragranular

- 5 Se prepararon comprimidos de cilostazol, con la siguiente composición por comprimido:

Componente	Cantidad (mg/comprimido)
Cilostazol	100
Sorbitol	40
Celulosa microcristalina	45
Carmelosa cálcica	18
Crospovidona	11
Sílice coloidal	3
Estearato magnésico	4

- 10 Para la manufactura de los comprimidos se preparó una solución de sorbitol en agua.

A continuación se tamizó el cilostazol y la mitad de carmelosa cálcica, se premezcló y se amasó con la solución de sorbitol.

Se granuló la mezcla y se secó por aire hasta obtener una humedad inferior al 5%.

- 15 Seguidamente se calibró el granulado obtenido junto con la celulosa microcristalina, el resto de la carmelosa sódica y la crospovidona, y se mezcló hasta obtener una mezcla homogénea.

Finalmente se incorporó por tamiz la sílice coloidal y el estearato magnésico, y se comprimió en máquina rotativa.

- 18 -

Se observaron problemas durante la compresión, ya que la composición se adhería a los punzones de la máquina.

Ejemplo de referencia 2.-

5 Preparación de comprimidos de cilostazol con maltitol en la fase intragranular y talco en la fase extragranular

Se prepararon comprimidos de cilostazol, con la siguiente composición por comprimido:

Componente	Cantidad (mg/comprimido)
Cilostazol	100
Maltitol	44
Celulosa microcristalina	44
Carmelosa cálcica	18
Crospovidona	11
Talco	5
Sílice coloidal	3
Estearato magnésico	6

10

Para la manufactura de los comprimidos se preparó una solución de maltitol en agua.

A continuación se tamizó el cilostazol y la mitad de la carmelosa cálcica, se premezcló y se amasó con la solución de maltitol.

15 Se granuló la mezcla y se secó por aire hasta obtener una humedad inferior al 5%.

- 19 -

Seguidamente se calibró el granulado obtenido junto con la celulosa microcristalina, el resto de la carmelosa sódica y la crospovidona, y se mezcló hasta obtener una mezcla homogénea.

Finalmente se incorporó por tamiz el talco, la sílice coloidal y el estearato magnésico, y se comprimió en máquina rotativa.

A pesar de incluir un contenido de agente lubricante extragranular superior al del Ejemplo de Referencia 1, durante la compresión se observaron problemas de adherencia, ya que la composición se adhería a los punzones de la máquina.

La disolución de los comprimidos en el medio agua con 0,3% de laurilsulfato sódico quedó un 7% por debajo del medicamento de referencia.

Ejemplo de referencia 3.-

Preparación de comprimidos de cilostazol con sorbitol en la fase intragranular

Se prepararon comprimidos de cilostazol, con la siguiente composición por comprimido:

Componente	Cantidad (mg/comprimido)
Cilostazol	100
Sorbitol	60
Celulosa microcristalina	20
Carmelosa cálcica	6
Sílice coloidal	1
Estearato magnésico	1,5

Para la manufactura de los comprimidos se preparó una solución de sorbitol en agua.

- 20 -

A continuación se tamizó el cilostazol y la mitad de carmelosa cálcica, se premezcló y se amasó con la solución de sorbitol.

Se granuló la mezcla y se secó por aire hasta obtener una humedad inferior al 5%.

Seguidamente se calibró el granulado obtenido junto con la celulosa microcristalina, el resto de la carmelosa sódica, y se mezcló hasta obtener una mezcla homogénea.

Finalmente se incorporó por tamiz la sílice coloidal y el estearato magnésico, y se comprimió en máquina rotativa.

Durante la compresión se observaron problemas de adherencia en los punzones.

La disolución de los comprimidos en el medio agua con 0,3% de laurilsulfato sódico quedó un 15% por debajo del medicamento de referencia.

Ejemplo 1.-

Preparación de comprimidos de cilostazol con sorbitol y talco en la fase intragranular

Se prepararon comprimidos de cilostazol que contenían sorbitol y talco en la fase intragranular y que tenían la siguiente composición cuantitativa:

20

Componente	Cantidad (mg/comprimido)
Cilostazol	100
Sorbitol	40
Celulosa microcristalina	45
Carmelosa cálcica	18
Crospovidona	16
Sílice coloidal	1,6

- 21 -

Estearato magnésico	4
Ácido esteárico	2,4
Talco	2

Para la manufactura de los comprimidos se preparó una solución de sorbitol en agua y se dispersó el talco en la misma.

A continuación se tamizó el cilostazol y el 50% de carmelosa cálcica, se premezcló y se amasó con la dispersión de talco en la solución de sorbitol.

Se granuló la mezcla y se secó por aire hasta obtener una humedad inferior al 5%.

Seguidamente se calibró el granulado obtenido junto con la celulosa microcristalina, el resto de la carmelosa sódica y la crospovidona, y se mezcló hasta obtener una mezcla homogénea.

Finalmente se incorporó por tamiz la sílice coloidal, el estearato magnésico y el ácido esteárico, y se comprimió en máquina rotativa.

Se obtuvieron comprimidos, cada uno de los cuáles contenía 100 mg de cilostazol.

Ejemplo 2 .-

Preparación de comprimidos de cilostazol con sorbitol y talco en la fase intragranular

Siguiendo un procedimiento análogo al del Ejemplo 1, se prepararon comprimidos de cilostazol que se diferencian de los de dicho Ejemplo 1 en que la composición por comprimido es la siguiente:

20

Componente	Cantidad (mg/comprimido)
Cilostazol	100
Sorbitol	40
Celulosa microcristalina	45

- 22 -

talina	
Carmelosa cálcica	18
Crospovidona	11
Sílice coloidal	1,6
Estearato magnésico	4
Ácido esteárico	2,4
Talco	2

Ejemplo 3.-Preparación de comprimidos de cilostazol con maltitol y talco en la fase intragranular5 lar

Siguiendo un procedimiento análogo al del Ejemplo 1, se prepararon comprimidos de cilostazol que se diferencian de los de dicho Ejemplo 1 en que la composición por comprimido es la siguiente:

Componente	Cantidad (mg/comprimido)
Cilostazol	100
Maltitol	40
Celulosa microcristalina	45
Carmelosa cálcica	18
Crospovidona	16
Sílice coloidal	1,6

- 23 -

Estearato magnésico	4
Ácido esteárico	2,4
Talco	2

Ejemplo 4.-Preparación de comprimidos de cilostazol con manitol y talco en la fase intragranular

- 5 Siguiendo un procedimiento análogo al del Ejemplo 1, se prepararon comprimidos de cilostazol que se diferencian de los de dicho Ejemplo 1 en que la composición por comprimido es la siguiente:

Componente	Cantidad (mg/comprimido)
Cilostazol	100
Manitol	40
Celulosa microcristalina	45
Carmelosa cálcica	18
Crospovidona	16
Sílice coloidal	1,6
Estearato magnésico	4
Ácido esteárico	2,4
Talco	2

Ejemplo 5.-Preparación de comprimidos de cilostazol con isomalt y talco en la fase intragranular

- 5 Siguiendo un procedimiento análogo al del Ejemplo 1, se prepararon comprimidos de cilostazol que se diferencian de los de dicho Ejemplo 1 en que la composición por comprimido es la siguiente:

Componente	Cantidad (mg/comprimido)
Cilostazol	100
Isomalt	40
Celulosa microcristalina	45
Carmelosa cálcica	18
Crospovidona	16
Sílice coloidal	1,6
Estearato magnésico	4
Ácido esteárico	2,4
Talco	2

10 Ejemplo 6.-Perfil de liberación de comprimidos de cilostazol

En estos ensayos se compararon los perfiles de disolución de los comprimidos preparados en el Ejemplo 1, como representativos de los comprimidos de la invención,

- 25 -

frente a comprimidos del medicamento comercial Pletal® 100 mg en las condiciones experimentales que se describen a continuación.

Los ensayos de disolución del principio activo se efectuaron en un baño de disolución ERWEKA, modelo DT800.

- 5 La concentración del principio activo se determinó mediante el empleo de un espectrofotómetro diodo array AGILENT, modelo 8453, y el programa informático UV-Visible Chemstation Rev.A.09.01 (AGILENT).

Se emplearon cuatro medios de disolución, según se muestra en la siguiente tabla:

Método	Medio
1	HCl 0,1 N
2	Tampón acetato sódico 0,05 M pH = 4,5
3	Tampón fosfato potásico 0,05 M pH = 6,8
4	Tampón fosfato potásico 0,05 M pH = 6,8 con laurilsulfato sódico al 0,5 %
5	Agua con laurilsulfato sódico al 0,3 %

10

En todos los métodos se emplearon las siguientes condiciones experimentales:

Número de comprimidos: 12

Volumen: 900 ml

Temperatura: $37 \pm 0,5^{\circ}\text{C}$

- 15 Aparato: modelo 2, paletas (USP)

Velocidad de agitación: 50 rpm

Análisis de cilostazol disuelto a los tiempos estipulados: medida de D.O. a 258 nm

En las Tablas I a IV y en las Figuras 1 a 4 se presentan los resultados de los ensayos de disolución en los diferentes medios 1 a 4 respectivamente:

- 26 -

TABLA I

Medio 1: HCl 0,1 N

Tiempo (minutos)	Ejem- plo 1	Pletal®
0	0,0	0,0
5	0,6	1,1
7,5	1,7	3,9
10	2,8	5,0
15	4,1	6,0
20	4,9	6,7
22,5	5,3	6,9
25	5,5	7,0
30	5,9	7,3

- 27 -

TABLA II

Medio 2: Tampón acetato sódico 0,05 M (pH = 4,5)

Tiempo (minutos)	Ejemplo 1	Pletal [®]
0	0,0	0,0
5	0,7	1,4
7,5	2,0	3,6
10	3,0	4,6
15	4,2	5,7
20	5,1	5,8
22,5	5,5	6,1
25	5,8	5,9
30	6,2	6,1

TABLA III

Medio 3: Tampón fosfato potásico 0,05 M (pH = 6,8)

5

Tiempo (minutos)	Ejemplo 1	Pletal®
0	0,0	0,0
5	0,8	2,5
7,5	2,1	4,1
10	3,1	4,8
15	4,2	5,5
20	5,0	5,8
22,5	5,3	6,0
25	5,5	6,0
30	5,8	6,2

TABLA IV

Medio 4: Tampón fosfato potásico 0,05 M (pH = 6,8) con laurilsulfato sódico al 0,5%

5

Tiempo (minutos)	Ejemplo 1	Pletal®
0	0,0	0,0
5	36,9	32,3
7,5	56,9	47,8
10	66,3	57,8
15	74,4	69,7
20	78,9	77,0
22,5	80,5	79,8
25	81,8	82,0
30	83,7	85,6

TABLA V

Medio 5: Agua con laurilsulfato sódico al 0,3 %

5

Tiempo (minutos)	Ejemplo 1	Pletal®
0	0,0	0,0
5	26,5	33,0
7,5	42,5	44,5
10	51,5	51,5
15	60,5	59,7
20	66,1	65,3
22,5	68,3	67,6
25	70,0	69,6
30	72,7	72,9
35	74,9	75,4
40	76,6	77,5
45	78,1	79,2

Se puede observar que los perfiles de disolución de los comprimidos de la invención comparados con el medicamento de referencia Pletal® 100 mg son similares, de acuerdo con las directrices de EMA *Note for Guidance on The Investigation of*
5 *Bioavailability and Bioequivalence. The European Agency for the Evaluation of Medicinal Products; CPMP/EWP/QWP/1401/98; Rev.1 2010.*

También se ha comprobado que los coeficientes de variación del porcentaje de principio activo disuelto a cada tiempo correspondiente a los comprimidos de la invención son sustancialmente análogos a los coeficientes de variación correspon-
10 dientes a los comprimidos del medicamento de referencia.

REIVINDICACIONES

- 1.- Composición farmacéutica sólida caracterizada porque comprende:
- 5 a) una cantidad farmacéuticamente efectiva de cilostazol o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato o hidrato del mismo,
- b) un agente aglutinante que consiste esencialmente de una mezcla de un alcohol de azúcar y talco, y
- c) opcionalmente un agente disgregante.
- 10
- 2.- Composición según la reivindicación 1, caracterizada porque el cilostazol se emplea en forma micronizada de manera que al menos el 50% de las partículas presentan un tamaño medio de partícula no superior a 10 micras.
- 15 3.- Composición según la reivindicación 1 ó 2, caracterizada porque el cilostazol representa entre el 35% y el 90% en peso sobre el peso total de la composición.
- 4.- Composición según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, caracterizada porque el alcohol de azúcar se selecciona de entre el grupo formado por sorbitol, manitol, xilitol, isomalt, maltitol y lactitol.
- 20
- 5.- Composición según la reivindicación 4, caracterizada porque el alcohol azúcar se selecciona entre sorbitol, isomalt, manitol, o maltitol.
- 25 6.- Composición según la reivindicación 5, caracterizada porque el alcohol azúcar es sorbitol.
- 7.- Composición según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, caracterizada porque el alcohol de azúcar representa entre el 10% y el 45% en peso sobre el peso
- 30 total de la composición.

- 8.- Composición según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, caracterizada porque el talco representa entre el 0,1% y el 5% en peso sobre el peso total de la composición.
- 5 9.- Composición según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, caracterizada porque comprende un agente disgregante.
- 10.- Composición según la reivindicación 9, caracterizada porque el agente disgregante se selecciona de entre el grupo formado por almidón de maíz, almidón de patata, almidón glicolato sódico, almidón pregelatinizado, celulosa microcristalina, carboximetilcelulosa cálcica, crospovidona, dióxido de silicio coloidal, fosfato cálcico dibásico, fosfato cálcico tribásico, y mezclas de los mismos.
- 10 11.- Composición según la reivindicación 10, caracterizada porque el agente disgregante se selecciona de entre carboximetilcelulosa cálcica, celulosa microcristalina, crospovidona, dióxido de silicio coloidal, y mezclas de los mismos.
- 15 12.- Composición según la reivindicación 11, caracterizada porque el agente disgregante se selecciona de entre carboximetilcelulosa cálcica, crospovidona, y mezclas de los mismos.
- 20 13.- Composición según cualquiera de las reivindicaciones 9 a 12, caracterizada porque el agente disgregante representa entre el 2% y el 20% en peso sobre el peso total de la composición.
- 25 14.- Procedimiento para preparar la composición según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13, caracterizado porque comprende:
- 30 a) disolver el alcohol de azúcar en agua, un disolvente orgánico, o mezclas de los mismos,
- b) dispersar el talco en la solución obtenida en la etapa a),
- c) amasar el cilostazol y, opcionalmente, el agente disgregante con la dispersión obtenida en la etapa b), y

- 34 -

d) granular y secar hasta obtener una humedad inferior al 10%.

15.- Comprimido de cilostazol caracterizado porque comprende:

- 5 a) una cantidad de la composición según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13 que sea suficiente como para proporcionar una dosis unitaria efectiva de cilostazol, y
- b) al menos un agente auxiliar.

10 16.- Comprimido según la reivindicación 15, caracterizado porque consiste en entre un 35% y un 90% en peso de la composición según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, y entre un 10% y un 65% en peso de al menos un agente auxiliar.

15 17.- Comprimido según la reivindicación 15 ó 16, caracterizado porque contiene una dosis unitaria de cilostazol comprendida entre los 50 mg y los 150 mg.

18.- Comprimido según la reivindicación 17, caracterizado porque contiene una dosis unitaria de cilostazol de 100 mg.

20 19.- Comprimido según cualquiera de las reivindicaciones 15 a 18, caracterizado porque el agente auxiliar se selecciona de entre el grupo formado por diluyentes, disgregantes, lubricantes, antiadherentes, edulcorantes, saborizantes, aromatizantes, y/o mezclas de los mismos.

25 20.- Comprimido según cualquiera de las reivindicaciones 15 a 19, caracterizado porque comprende entre un 20% y un 80% en peso de cilostazol; entre un 10% y un 30% en peso de alcohol de azúcar; entre el 10% y el 30% en peso de un diluyente; entre un 2% y un 25% en peso de un agente disgregante; entre 0,1% y 5% en peso de talco; y entre 0,5% y 6% de lubricante extragranular, de modo que la

30 suma de los porcentajes en peso de los componentes sobre el total de la composición es igual al 100%.

21.- Comprimido según la reivindicación 20, caracterizado porque el alcohol de azúcar es seleccionado entre sorbitol, maltitol, manitol e isomalt; el diluyente es celulosa microcristalina; el agente disgregante se selecciona de carboximetilcelulosa cálcica, crospovidona y sus mezclas; y el lubricante extragranular se selecciona de entre el grupo formado por estearato magnésico, ácido esteárico, sílice coloidal y sus mezclas.

22.- Comprimido según la reivindicación 13, caracterizado porque comprende:

- 10 a) entre 50 mg y 150 mg de cilostazol,
- b) entre 20 mg y 60 mg de un alcohol de azúcar seleccionado entre sorbitol, isomalt, manitol, o maltitol,
- c) entre 20 mg y 60 mg de celulosa microcristalina,
- d) entre 9 mg y 27 mg de carboximetilcelulosa cálcica,
- 15 e) entre 8 mg y 24 mg de crospovidona,
- f) entre 1 mg y 4 mg de talco,
- g) entre 2 mg y 8 mg de estearato magnésico,
- h) entre 0,8 mg y 2,4 mg de sílice coloidal, y
- i) entre 1,2 mg y 3,6 mg de ácido esteárico.

20

23.- Comprimido según la reivindicación 22, caracterizado porque el alcohol de azúcar es sorbitol.

25 24.- Comprimido según la reivindicación 22, caracterizado porque comprende:

- a) 100 mg de cilostazol
- b) 40 mg de sorbitol
- c) 45 mg de celulosa microcristalina
- 30 d) 18 mg de carboximetilcelulosa cálcica
- e) 16 mg de crospovidona
- f) 2 mg de talco,
- g) 4 mg de estearato magnésico,
- h) 1,6 mg de sílice coloidal, y

- 36 -

i) 2,4 mg de ácido esteárico.

25.- Procedimiento para preparar un comprimido según cualquiera de las reivindi-
5 caciones 15 a 24 que comprende:

- a) disolver el alcohol de azúcar en agua, un disolvente orgánico, o mezclas de los mismos,
- b) dispersar el talco en la solución obtenida en la etapa a),
- 10 c) amasar el cilostazol y, opcionalmente, el agente disgregante con la dispersión obtenida en la etapa b),
- d) granular y secar hasta obtener una humedad inferior al 10%,
- e) añadir al menos un agente auxiliar, mezclar y comprimir.

15 26.- Utilización de una composición de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13 para preparar formas farmacéuticas sólidas de cilostazol para su administración por vía oral.

20 27.- Utilización según la reivindicación 26, caracterizada porque la forma farmacéutica sólida de cilostazol es un comprimido.

25 28.- Utilización de la composición según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13 para la preparación de un medicamento para mejorar la distancia máxima y exenta de dolor que pueden caminar pacientes que padecen de claudicación intermitente, que no padecen de dolor en estado de reposo y que no presentan indicios de necrosis tisular periférica (estadio II de la clasificación de Fontaine de enfermedad arterial periférica).

30 29.- Utilización del comprimido según cualquiera de las reivindicaciones 15 a 24 para la preparación de un medicamento para mejorar la distancia máxima y exenta de dolor que pueden caminar pacientes que padecen de claudicación intermitente, que no padecen de dolor en estado de reposo y que no presentan indicios de necrosis tisular periférica (estadio II de la clasificación de Fontaine de enfermedad arterial periférica).

FIGURA 1

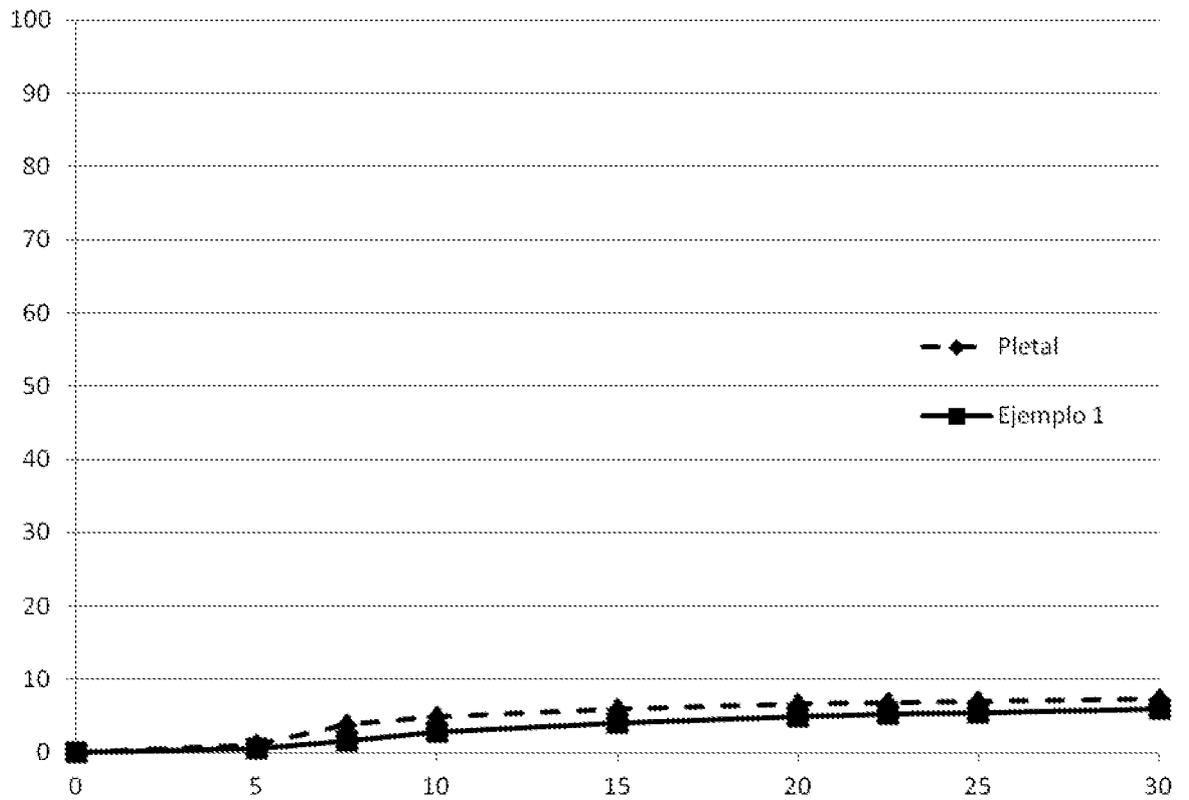


FIGURA 2

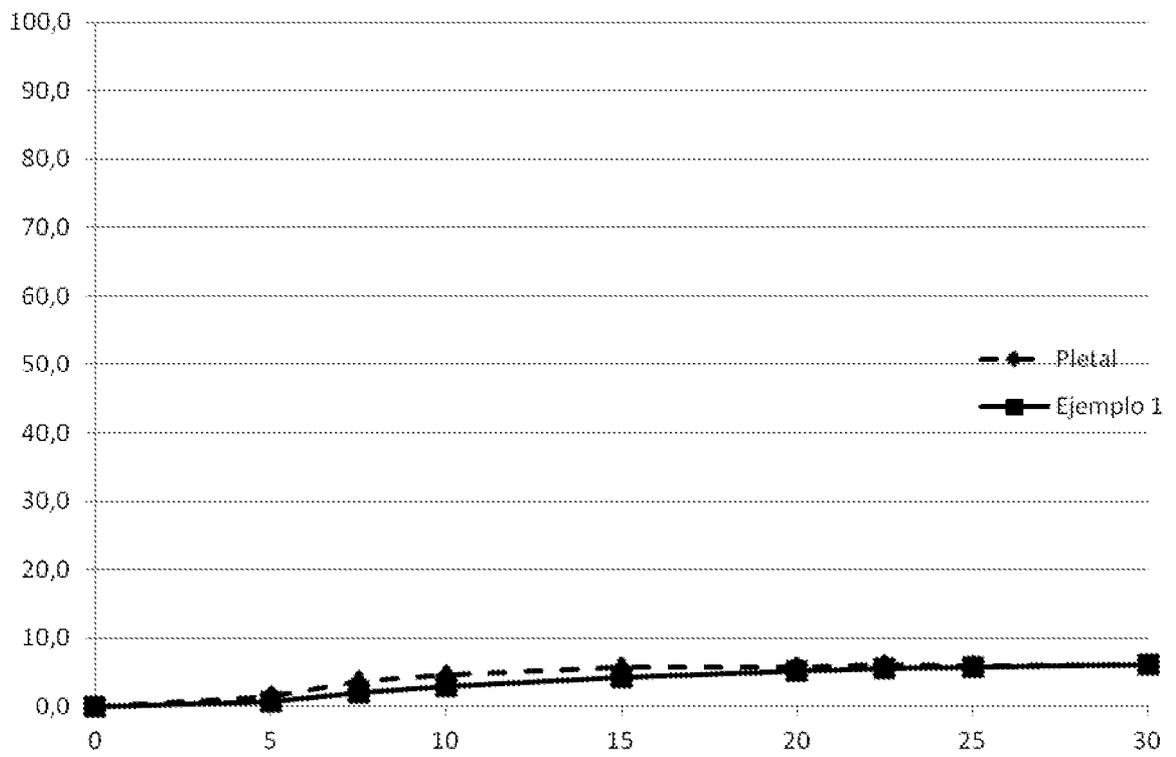


FIGURA 3

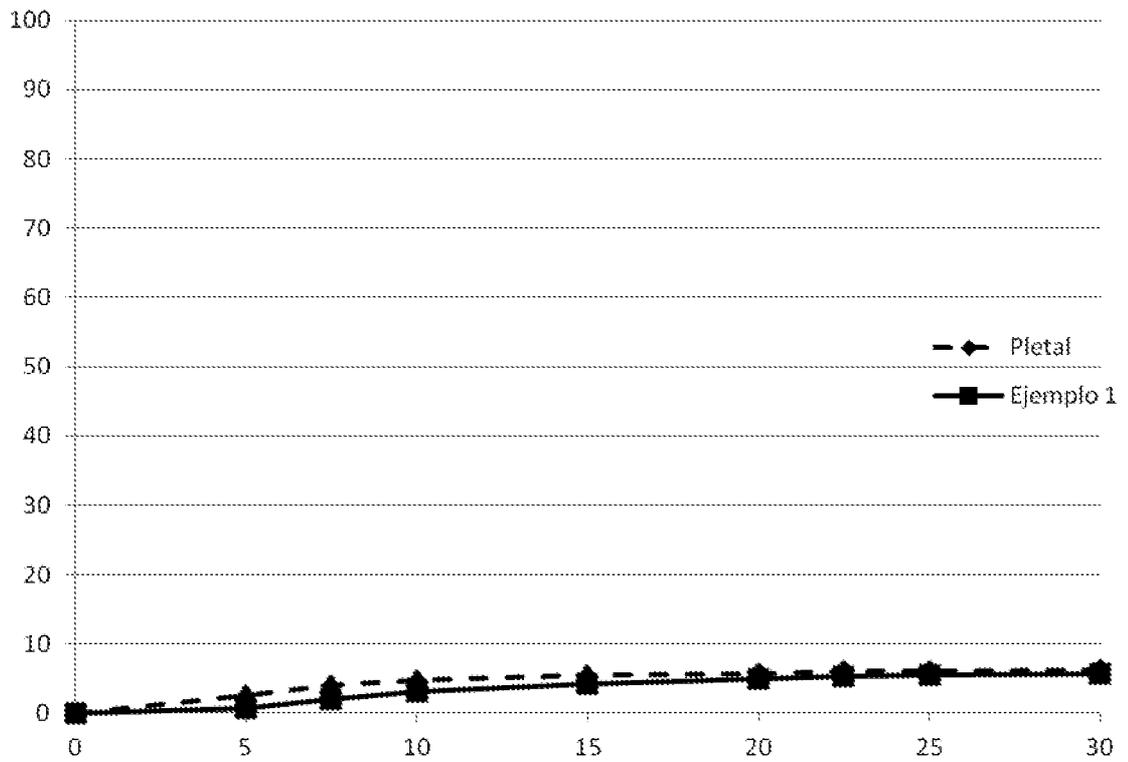


FIGURA 4

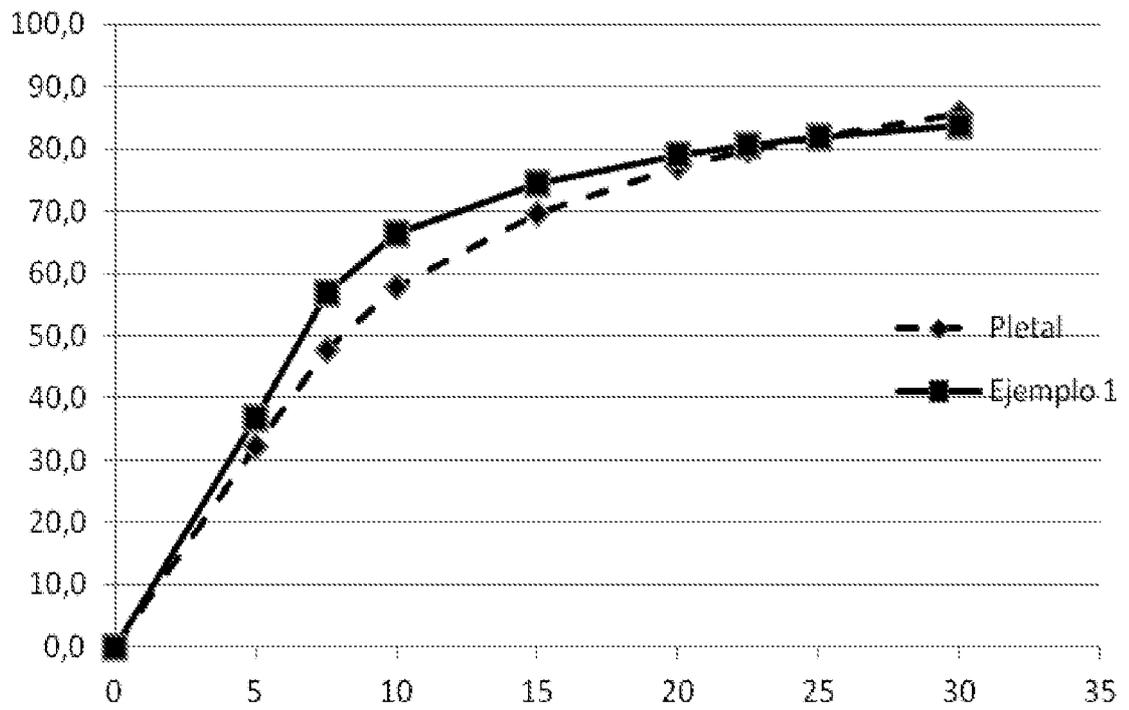
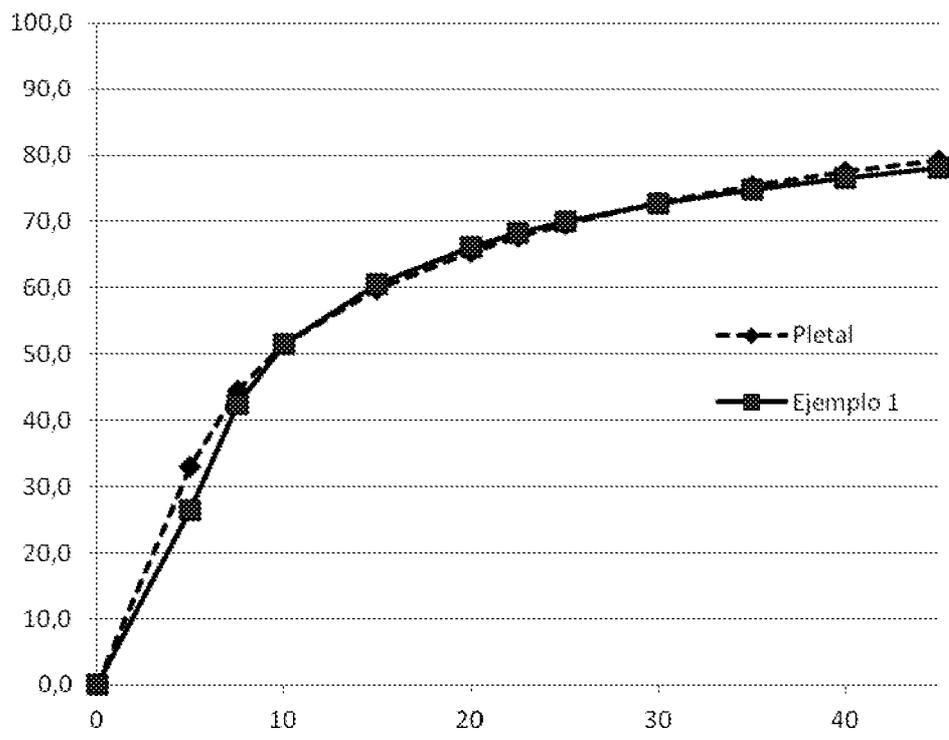


FIGURA 5



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/ES2013/070072

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

See extra sheet

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

A61K, A61P

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

EPODOC, INVENES, REGISTRY, CAS, WPI, EMBASE, MEDLINE, BIOSIS, NPL, XPESP

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	US 2002058066 A1 (TOMOHIRA YUSO et al.) 16/05/2002, paragraphs [0005]-[0024], [0039], [0046], [0047], [0063]; examples	1-29
X	US 7144585 B1 (MUKAI TADASHI et al.) 05/12/2006, column 5, lines 19-34; column 6, lines 50-57; examples 10, 11, 14, 15, 23, 26, 29.	1-29
A	WO 2009107864 A2 (OTSUKA PHARMA CO LTD) 03/09/2009, paragraphs [0014], [0016]-[0026].	1-29
A	JINNO, JUN-ICHI, et al; In vitro-in vivo correlation for wet-milled tablet of poorly water-soluble cilostazol; Journal of Controlled Release, volume 130, número 1, pages 29-37; 2008; ISSN 1873-4995.	1-29

Further documents are listed in the continuation of Box C.

See patent family annex.

<p>* Special categories of cited documents:</p> <p>"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance.</p> <p>"E" earlier document but published on or after the international filing date</p> <p>"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)</p> <p>"O" document referring to an oral disclosure use, exhibition, or other means.</p> <p>"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed</p>	<p>"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention</p> <p>"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone</p> <p>"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other documents, such combination being obvious to a person skilled in the art</p> <p>"&" document member of the same patent family</p>
--	--

Date of the actual completion of the international search
03/06/2013

Date of mailing of the international search report
(13/06/2013)

Name and mailing address of the ISA/

OFICINA ESPAÑOLA DE PATENTES Y MARCAS
Paseo de la Castellana, 75 - 28071 Madrid (España)
Facsimile No.: 91 349 53 04

Authorized officer
N. Vera Gutierrez

Telephone No. 91 3495544

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

Information on patent family members

PCT/ES2013/070072

Patent document cited in the search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US2002058066 A1	16.05.2002	JP2002097132 A JP4637338B B2	02.04.2002 23.02.2011

US7144585 B1	05.12.2006	JP2011063611 A HK1041649 A1 US7138143 B1 WO0123000 A1 JP4641696B B2 JP2001163769 A JP4748839B B2 TWI263507B B PT1162973E E WO0057881 A1 ES2238994T T3 EP1162973 A1 EP1162973 B1 DK1162973T T3 DE60020343T T2 CA2368626 A1 CA2368626 C AU3196500 A AU781881B B2 AT296100T T AR022974 A1 EG23951 A	31.03.2011 04.11.2005 21.11.2006 05.04.2001 02.03.2011 19.06.2001 17.08.2011 11.10.2006 31.08.2005 05.10.2000 16.09.2005 19.12.2001 25.05.2005 05.09.2005 26.01.2006 05.10.2000 16.02.2010 16.10.2000 16.06.2005 15.06.2005 04.09.2002 29.01.2008

WO2009107864 A2	03.09.2009	TW200936184 A PE15602009 A1 AR070530 A1 JP2011513194 A EP2262487 A2	01.09.2009 30.10.2009 14.04.2010 28.04.2011 22.12.2010

CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

A61K31/4709 (2006.01)

A61K9/20 (2006.01)

A61K47/26 (2006.01)

A61K47/04 (2006.01)

A61P7/02 (2006.01)

INFORME DE BÚSQUEDA INTERNACIONAL

Solicitud internacional nº
PCT/ES2013/070072

A. CLASIFICACIÓN DEL OBJETO DE LA SOLICITUD

Ver Hoja Adicional

De acuerdo con la Clasificación Internacional de Patentes (CIP) o según la clasificación nacional y CIP.

B. SECTORES COMPRENDIDOS POR LA BÚSQUEDA

Documentación mínima buscada (sistema de clasificación seguido de los símbolos de clasificación)

A61K, A61P

Otra documentación consultada, además de la documentación mínima, en la medida en que tales documentos formen parte de los sectores comprendidos por la búsqueda

Bases de datos electrónicas consultadas durante la búsqueda internacional (nombre de la base de datos y, si es posible, términos de búsqueda utilizados)

EPODOC, INVENES, REGISTRY, CAS, WPI, EMBASE, MEDLINE, BIOSIS, NPL, XPESP

C. DOCUMENTOS CONSIDERADOS RELEVANTES

Categoría*	Documentos citados, con indicación, si procede, de las partes relevantes	Relevante para las reivindicaciones nº
X	US 2002058066 A1 (TOMOHIRA YUSO et al.) 16/05/2002, párrafos [0005]-[0024], [0039], [0046], [0047], [0063]; ejemplos	1-29
X	US 7144585 B1 (MUKAI TADASHI et al.) 05/12/2006, columna 5, líneas 19-34; columna 6, líneas 50-57; ejemplos 10, 11, 14, 15, 23, 26, 29.	1-29
A	WO 2009107864 A2 (OTSUKA PHARMA CO LTD) 03/09/2009, párrafos [0014], [0016]-[0026].	1-29
A	JINNO, JUN-ICHI, et al; In vitro-in vivo correlation for wet-milled tablet of poorly water-soluble cilostazol; Journal of Controlled Release, volumen 130, número 1, páginas 29-37; 2008; ISSN 1873-4995.	1-29

En la continuación del recuadro C se relacionan otros documentos Los documentos de familias de patentes se indican en el anexo

* Categorías especiales de documentos citados:	"T" documento ulterior publicado con posterioridad a la fecha de presentación internacional o de prioridad que no pertenece al estado de la técnica pertinente pero que se cita por permitir la comprensión del principio o teoría que constituye la base de la invención.
"A" documento que define el estado general de la técnica no considerado como particularmente relevante.	"X" documento particularmente relevante; la invención reivindicada no puede considerarse nueva o que implique una actividad inventiva por referencia al documento aisladamente considerado.
"E" solicitud de patente o patente anterior pero publicada en la fecha de presentación internacional o en fecha posterior.	"Y" documento particularmente relevante; la invención reivindicada no puede considerarse que implique una actividad inventiva cuando el documento se asocia a otro u otros documentos de la misma naturaleza, cuya combinación resulta evidente para un experto en la materia.
"L" documento que puede plantear dudas sobre una reivindicación de prioridad o que se cita para determinar la fecha de publicación de otra cita o por una razón especial (como la indicada).	"&" documento que forma parte de la misma familia de patentes.
"O" documento que se refiere a una divulgación oral, a una utilización, a una exposición o a cualquier otro medio.	
"P" documento publicado antes de la fecha de presentación internacional pero con posterioridad a la fecha de prioridad reivindicada.	

Fecha en que se ha concluido efectivamente la búsqueda internacional.
03/06/2013

Fecha de expedición del informe de búsqueda internacional.
13 de junio de 2013 (13/06/2013)

Nombre y dirección postal de la Administración encargada de la búsqueda internacional
OFICINA ESPAÑOLA DE PATENTES Y MARCAS
Paseo de la Castellana, 75 - 28071 Madrid (España)
Nº de fax: 91 349 53 04

Funcionario autorizado
N. Vera Gutierrez
Nº de teléfono 91 3495544

INFORME DE BÚSQUEDA INTERNACIONAL

Solicitud internacional nº

Informaciones relativas a los miembros de familias de patentes

PCT/ES2013/070072

Documento de patente citado en el informe de búsqueda	Fecha de Publicación	Miembro(s) de la familia de patentes	Fecha de Publicación
US2002058066 A1	16.05.2002	JP2002097132 A JP4637338B B2	02.04.2002 23.02.2011
----- US7144585 B1	----- 05.12.2006	JP2011063611 A HK1041649 A1 US7138143 B1 WO0123000 A1 JP4641696B B2 JP2001163769 A JP4748839B B2 TWI263507B B PT1162973E E WO0057881 A1 ES2238994T T3 EP1162973 A1 EP1162973 B1 DK1162973T T3 DE60020343T T2 CA2368626 A1 CA2368626 C AU3196500 A AU781881B B2 AT296100T T AR022974 A1 EG23951 A	31.03.2011 04.11.2005 21.11.2006 05.04.2001 02.03.2011 19.06.2001 17.08.2011 11.10.2006 31.08.2005 05.10.2000 16.09.2005 19.12.2001 25.05.2005 05.09.2005 26.01.2006 05.10.2000 16.02.2010 16.10.2000 16.06.2005 15.06.2005 04.09.2002 29.01.2008
----- WO2009107864 A2	----- 03.09.2009	TW200936184 A PE15602009 A1 AR070530 A1 JP2011513194 A EP2262487 A2	01.09.2009 30.10.2009 14.04.2010 28.04.2011 22.12.2010
-----	-----	-----	-----

CLASIFICACIONES DE INVENCION

A61K31/4709 (2006.01)

A61K9/20 (2006.01)

A61K47/26 (2006.01)

A61K47/04 (2006.01)

A61P7/02 (2006.01)