



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 321 911**

51 Int. Cl.:
A61K 31/198 (2006.01)
A61K 9/20 (2006.01)
A61K 9/28 (2006.01)
A61P 3/10 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **01976818 .3**
96 Fecha de presentación : **23.10.2001**
97 Número de publicación de la solicitud: **1334721**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **13.08.2003**

54 Título: **Preparaciones farmacológicas hidrófilas que contienen nateglinida.**

30 Prioridad: **24.10.2000 JP 2000-324374**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
15.06.2009

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
15.06.2009

73 Titular/es: **Ajinomoto Co., Inc.**
15-1 Kyobashi 1-chome
Chuo-ku, Tokyo 104-0031, JP

72 Inventor/es: **Ninomiya, Nobutaka;**
Makino, Chisato y
Yabuki, Akira

74 Agente: **Elzaburu Márquez, Alberto**

ES 2 321 911 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Preparaciones farmacológicas hidrófilas que contienen nateglinida.

5 **Antecedentes de la invención**

La presente invención se refiere a una preparación que contiene nateglinida como ingrediente efectivo, que es útil como reductor de la glucosa en sangre. Más específicamente, la presente invención se refiere a una preparación farmacéutica hidrófila que contiene cristales tipo B de nateglinida.

10 Es sabido que nateglinida [nombre del compuesto: N-(trans-4-isopropilciclohexanocarbonil)-D-fenilalanina] exhibe un excelente efecto reductor de la glucosa en sangre por medio de su administración por vía oral, y es útil como agente terapéutico de la diabetes (Publicación de Patente Japonesa No. Hei 4-15221). Con el fin de expresar las potenciales propiedades médicas de nateglinida, que se distinguen por una acción rápida y corta duración, este medicamento debería ser de liberación inmediata. Sin embargo, dado que nateglinida es un medicamento escasamente soluble en agua y, por lo tanto, no es posible obtener una preparación dotada de una propiedad de liberación suficientemente rápida mediante los métodos de formulación convencionales, se han propuesto preparaciones que contienen una hidroxipropilcelulosa con pocas sustituciones (Publicación de Patente Japonesa No Examinada No. Hei 10-194969, equivalente al documento EP-A-0965339).

20 Por otra parte, se sabe que nateglinida tiene polimorfos cristalinos y, entre ellos, los cristales tipo H son la forma cristalina más estable (Patente Japonesa No. 2508949). Aunque, en términos de estabilidad, los cristales tipo B son inferiores a los cristales tipo H, los primeros son superiores a los segundos en términos de facilidad para su preparación y, por lo tanto, existe una posibilidad de utilizar realmente dichos cristales tipo B.

25 En este sentido, una preparación que utiliza cristales tipo H de acuerdo con el método descrito en la Publicación de Patente Japonesa No Examinada No. Hei 10-194969 exhibe propiedades de liberación inmediata suficientes, pero cuando se fabricó una preparación usando cristales tipo B, es decir, cristales de tipo semi-estable, no se pudo obtener una preparación con propiedades de liberación inmediata del mismo nivel que los de la preparación que contiene cristales tipo H. Adicionalmente, al preparar las formulaciones con cristales tipo B y se les agregó una variedad de excipientes, surgieron problemas debidos a que se depositaron materiales pulverulentos sobre los aparatos y similares de mezclado y moldeado dependiendo del tipo de aditivos y, por lo tanto, se tardó mucho tiempo en el lavado de los aparatos tras su utilización.

35 **Descripción de la invención**

Un objeto de la presente invención es proporcionar una preparación que tenga una liberación inmediata suficiente y una elevada velocidad de disolución usando cristales tipo B de nateglinida.

40 Otro objeto de la presente invención es proporcionar métodos mediante los que elaborar fácilmente una preparación que tenga propiedades suficientes de liberación inmediata y de alta disolución, usando cristales tipo B de nateglinida.

Los presentes inventores han encontrado que al preparar comprimidos provistos de una superficie plana y lisa, usando cristales tipo B de nateglinida y cristales tipo H de nateglinida, y determinar el ángulo de contacto cuando se deja caer una gota de agua sobre la superficie correspondiente de estos comprimidos, el ángulo de contacto de la superficie de los comprimidos que contienen cristales tipo B con el agua es de 95 grados, y el de la superficie de los comprimidos que contienen cristales tipo H con el agua es de 85 grados, revelando que los cristales tipo B son más hidrófobos que los cristales tipo H. Sobre la base de este hallazgo, los inventores han encontrado que cuando se estudian diversos métodos para formular una preparación que usa cristales tipo B de nateglinida, se puede obtener una preparación que tiene propiedades suficientes de liberación rápida y alta disolución usando cristales tipo B de nateglinida mediante la elaboración de una preparación en la que el ángulo de contacto de su superficie con respecto al agua alcanza 100 grados o menos, y se ha completado la presente invención.

55 De esta forma, la presente invención ofrece una preparación farmacéutica hidrófila que contiene cristales tipo B de nateglinida como ingrediente activo, y uno o múltiples componentes que comprenden una sustancia hidrófila, en donde el ángulo de contacto de la superficie de dicha preparación con el agua es de 100 grados o menos.

60 Adicionalmente, la presente invención ofrece métodos para preparar una preparación farmacéutica hidrófila que contiene nateglinida, que comprenden formular la preparación por la adición de sustancia(s) hidrófila(s) a los materiales iniciales de formulación que contienen cristales tipo B de nateglinida colmo ingrediente activo, de forma que el ángulo de contacto de la superficie de dicha preparación con el agua es de 100 grados o menos.

Breve descripción de los dibujos

65 La Figura 1 muestra el perfil de concentración de nateglinida en plasma cuando se administran comprimidos de nateglinida a perros de raza sabueso, 5 minutos antes de la alimentación: Media $\pm$ EE; n = 3.

ES 2 321 911 T3

La Figura 2 muestra el perfil del nivel de glucosa en sangre cuando se administran comprimidos de nateglinida a perros de raza sabueso, 5 minutos antes de la alimentación: Media $\pm$ EE; n = 3.

La Figura 3 muestra la curva de DSC (calorimetría diferencial de barrido, siglas en inglés) de los comprimidos según el Ejemplo 1, antes de acondicionarlos en un envase de aluminio, a 40°C y 75% de HR durante 6 meses.

La Figura 4 muestra la curva de DSC de los comprimidos según el Ejemplo 1, después de acondicionarlos en un envase de aluminio, a 40°C y 75% de HR durante 6 meses.

La Figura 5 muestra la curva de DSC de los comprimidos según el Ejemplo 2, antes de acondicionarlos en un envase de aluminio, a 40°C y 75% de HR durante 6 meses.

La Figura 6 muestra la curva de DSC de los comprimidos según el Ejemplo 2, después de acondicionarlos en un envase de aluminio, a 40°C y 75% de HR durante 6 meses.

La Figura 7 muestra la curva de DSC de los comprimidos según el Ejemplo 3, antes de acondicionarlos en un envase de aluminio, a 40°C y 75% de HR durante 6 meses.

La Figura 8 muestra la curva de DSC de los comprimidos según el Ejemplo 3, después de acondicionarlos en un envase de aluminio, a 40°C y 75% de HR durante 6 meses.

Mejor modo de llevar a cabo la invención

La preparación según la presente invención es la que se obtiene formulando cristales tipo B de nateglinida de manera que el ángulo de contacto de la superficie de la composición de la preparación obtenida con respecto al agua es de 100 grados o menos. En el caso de una preparación que utiliza cristales tipo B de nateglinida, cuando dicho ángulo de contacto es de 100 grados o menor se puede formular una preparación que contiene cristales tipo B de nateglinida que posee propiedades suficientes de liberación inmediata y alta disolución. Preferentemente, cuando dicho ángulo de contacto es de 100 grados o menor, más preferentemente de 90 grados o menor, se puede obtener una preparación farmacéutica que tiene propiedades de liberación más inmediata y de disolución más alta.

Adicionalmente, puede ser mejor que dicho ángulo de contacto sea de 30 grados o mayor, desde un punto de vista práctico.

La expresión “ángulo de contacto con respecto al agua”, como se usa en este documento, se refiere al ángulo con el que las gotas de agua que se depositan sobre la superficie de las composiciones de la preparación tales como comprimidos y similares, entran en contacto con dicha superficie, que se puede utilizar como indicación de la naturaleza hidrófila. Por ejemplo, este ángulo de contacto se mide formando 1 gota de 1 μ l de agua pura (Millo-Q; MILLIPORE Co.) en la punta de una aguja (SNSO 52/026; fabricada de acero inoxidable, diámetro interior de 0,26 mm, diámetro exterior de 0,52 mm; HAMILTON Co.), y evaluando el ángulo de contacto 60 mseg después de que la gota llegue a la superficie del comprimido, utilizando un dispositivo de medición del ángulo de contacto (tipo OCA-15; Data Physics Co.). Cuando la superficie del comprimido exhibe una curvatura, el citado ángulo de contacto se mide corrigiendo esta curvatura por una línea recta en el momento en que se lleva a cabo el análisis. Habitualmente, el ángulo de contacto se mide a temperatura ambiente.

En cuanto a preparaciones cuyas formas no son comprimidos, los ángulos de contacto se pueden medir después de moldear los polvos, gránulos, semisólidos y similares contenidos en esa preparación. Por ejemplo, en el caso de cápsulas, su ángulo de contacto se puede determinar extrayendo el contenido de las cápsulas y moldeando 200 mg del contenido para dar un comprimido con un diámetro de 8 mm y un espesor de 3,50 mm, con una superficie plana y lisa.

Los cristales tipo B de nateglinida empelados en la invención se pueden obtener disolviendo nateglinida sintetizado por diversos métodos, tal como se describe en la Publicación de Patente Japonesa No. Hei 4-15221 y en la Patente Japonesa No. 2508949, en etanol/agua o acetona/agua; después de enfriar la solución resultante a 5°C para precipitar los cristales, éstos se separan y secan. Los cristales tipo B obtenidos de este modo tienen un punto de fusión de 129-130°C y el patrón de difracción de rayos X, el espectro de absorción infrarroja y la curva de DSC de los polvos cristalinos, según se describe en los documentos de Patentes Japonesas citados anteriormente.

En la preparación farmacéutica que contiene cristales tipo B de nateglinida como ingrediente activo, se alcanza el objetivo de elaborar dicha preparación, dotada de un ángulo de contacto con respecto al agua de 100 grados o menos mediante la adición a la composición de sustancia(s) hidrófila(s).

La citada “sustancia hidrófila” significa un material farmacéuticamente aceptable tal como materiales orgánicos que presentan grupo(s) hidrófilo(s) o sales inorgánicas que exhiben fuertes interacciones y una alta afinidad con el agua. Ejemplos de grupos hidrófilos incluyen un grupo hidroxilo, grupo carboxilo, grupo amino, grupo pirrolidona y similares.

La sustancia hidrófila en la invención es la que tiene una relación inorgánica/orgánica de 0,3 o más, preferentemente 0,7 o más, es decir, la relación inorgánica/orgánica definida por el concepto orgánico básico descrito en Yoshio

Kouda “*Organic Basic Concept - Fundament and Application* - (Yuuki Gainennzu, Kiso to Ouyou)”, Sankyo Publisher (1984); Fujita y Masami Akatsuka, “*Systematic Organic Qualitative Analysis* (Keitouteki Yuuki Teisei Bunnseki) (Edición Mixta)”, Fuma Shoubou (1974); Yoshihiko Kuroki, “*Dyeing Theoretical Chemistry* (Sensyoku Riron Kagaku)”, Maki Shoten (1966); Mitsuhiro Tobita y Yasuzou Uchida, “*Fine Chemicals*”, Maruzen (1982); Hiroo Inoue, Stoshi Uehara y Mamoru Nango, “*Methods for Separating Organic Compounds* (Yuukikagoubutu Bunrihou)”, Shoukabou (1990); y similares.

Los ejemplos específicos incluyen polímeros hidrófilos con un peso molecular de 500 o más, tales como polivinilpirrolidona y sus derivados, alcohol polivinílico y sus derivados, derivados de polisacárido, derivados de poliéter, y similares; tensioactivos aniónicos tales como ácidos carboxílicos, ésteres sulfúricos, ésteres fosfóricos, y similares; tensioactivos no iónicos tales como éteres, ésteres y similares; azúcares tales como oligosacáridos, monosacáridos y similares; alcoholes de azúcar tales como manitol, xilitol, eritritol, sorbitol, trehalosa, maltitol y similares; y sales. Entre ellos, se prefieren los polímeros hidrófilos, tensioactivos aniónicos, tensioactivos no iónicos y los alcoholes de azúcar y, de forma particular, manitol, polivinilpirrolidona, lactosa (en especial, monohidrato), laurilsulfato sódico, polisorbato y similares. Igualmente, se prefiere una combinación de polímeros hidrófilos y alcoholes de azúcar.

Las cantidades de formulación de estas sustancias hidrófilas con los cristales tipo B de nateglinida varían en función del tipo de sustancia hidrófila. Por ejemplo, en el caso de polímeros hidrófilos, se les puede emplear en cantidades de 1,2 veces o más, preferentemente 1,5 veces o más, más preferentemente 2 veces o más del contenido de cristales tipo B de nateglinida (base ponderal). Adicionalmente, es preferible usar estos polímeros en cantidades de 100 veces o menos desde el punto de vista práctico. En el caso de los tensioactivos, sus cantidades se pueden ajustar a 1% o más del contenido de nateglinida. En este caso, también es preferible utilizar estos tensioactivos en cantidades de 20 veces o menos desde el punto de vista práctico.

Además de agregar dicha sustancia hidrófila, con el fin de lograr el objeto de la invención la composición de preparación puede recibir un recubrimiento de película o un recubrimiento de azúcar, preparando de este modo preparaciones farmacéuticas hidrófilas que contienen nateglinida, que muestran un ángulo de contacto de 100 grados o menos con el agua, en forma de comprimidos recubiertos con película o con azúcar.

Cuando las preparaciones farmacéuticas hidrófilas que contienen nateglinida están recubiertas con película, se pueden usar como materiales de recubrimiento con película polímeros hidrófilos tales como derivados de polivinilpirrolidona, derivados de alcohol polivinílico, derivados de polisacárido, derivados de poliéter, y similares; o se pueden utilizar tensioactivos. En este caso, es preferible usar polietilenglicol (peso molecular 1.000-20.000), hidroxipropilmetilcelulosa 2910, polivinilpirrolidona K90, polisorbato 80, y similares. Asimismo, cuando las preparaciones farmacéuticas hidrófilas que contienen nateglinida son comprimidos recubiertos con azúcar, se pueden usar oligosacáridos, monosacáridos y alcoholes de azúcar. Las proporciones de materiales de recubrimiento con película utilizadas en el recubrimiento con película, o de azúcar usada como material de recubrimiento con azúcar varían dependiendo del tipo de materiales de recubrimiento con película o azúcar, pero las proporciones serán de 30% o menos con respecto a las preparaciones que se deben recubrir.

En los casos de comprimidos recubiertos con película o con azúcar, es preferible que los comprimidos a recubrir contengan también la(s) sustancia(s) hidrófila(s) y tengan un ángulo de contacto de 100 grados o menos con respecto al agua.

Las preparaciones farmacéuticas hidrófilas que contienen nateglinida según la invención pueden comprender, adicionalmente, excipientes y/o diluyentes y similares. Ejemplos específicos son anhídrido silícico ligero, estearato de magnesio, talco, óxido de titanio, hidroxipropilcelulosa, celulosa microcristalina, hidrógeno fosfato de calcio, almidón de maíz, y similares.

Las preparaciones que contienen cristales tipo B de nateglinida elaboradas de este modo son composiciones farmacéuticas que exhiben excelentes propiedades de liberación inmediata, y son capaces de mostrar la acción rápida y la breve duración características de las preparaciones de nateglinida. Además, cuando se elaboran las preparaciones farmacéuticas que poseen las citadas propiedades según la invención, la adición de sustancia(s) hidrófila(s) que hace(n) posible la preparación de composiciones de este tipo con un ángulo de contacto de 111 grados o menos, 100 grados o menos, preferentemente 90 grados menos con respecto al agua, a los materiales de partida de la formulación que contienen cristales tipo B de nateglinida, puede mejorar en gran medida la procesabilidad, porque las composiciones brutas y similares se depositan en menor medida en los aparatos de preparación y el procedimiento de lavado se lleva a cabo con facilidad.

Los siguientes Ejemplos y Ejemplos Comparativos ilustran adicionalmente la invención. Estos Ejemplos ilustrarán, preferentemente, realizaciones según la invención que, en ningún caso, la limitan.

Ejemplo 1

Después de mezclar suficientemente 375 g de cristales tipo B de nateglinida, 262,5 g de manitol, 75 g de anhídrido silícico ligero y 750 g de crospovidona, utilizando para ello un granulador de agitación de alta velocidad (Mezcladora de Alta Velocidad tipo 10JD; Freund Sangyo K.K.), se agregaron 15 g de hidroxipropilcelulosa disueltos en 1.170 g de agua purificada, llevando a cabo, entonces, una granulación con agitación a alta velocidad. Se ajustó el tamaño de

ES 2 321 911 T3

los gránulos resultantes y se secó, se agregaron entonces 22,5 g de estearato de magnesio y se compactó en 1.500 g de comprimidos con un diámetro de 7 mm y un peso de 120 mg, que contuvieron 30 mg de cristales tipo B de nateglinida. Sobre estos comprimidos se aplicaron por pulverización 235 g de solución de recubrimiento, consistente en 8 g de hidroxipropilmetilcelulosa, 1,5 g de polietilenglicol 6000, 2,4 g de talco, 0,5 g de óxido de titanio, y 87,6 g de agua purificada, para obtener 1.529 g de comprimidos recubiertos. Se determinó el ángulo de contacto de los comprimidos recubiertos resultantes, que fue de 87 grados. Se evaluaron las propiedades de disolución en la solución n° 2 usada en el Ensayo de Disolución de la Farmacopea Japonesa, de acuerdo con el Método de Paleta de la Farmacopea Japonesa (líquido de ensayo 500 ml: 50 revoluciones por minuto), y se registró una tasa de disolución de 100% en 30 minutos.

10 Ejemplo Comparativo 1

Después de mezclar suficientemente 375 g de cristales tipo B de nateglinida, 637,5 g de lactosa monohidrato y 450 g de hidroxipropilcelulosa escasamente sustituida (LH-31; Shinetsu Kagaku Kougyo K.K.) utilizando un granulador con agitación de alta velocidad (Mezclador de Alta Velocidad tipo 10JD; Freund Sangyo K.K.), se agregaron 15 g de hidroxipropilcelulosa disuelta en 1.020 g de agua purificada, y se llevó a cabo la granulación con agitación de alta velocidad. Se ajustó el tamaño de los gránulos resultantes y se secó; se agregaron entonces 22,5 g de estearato de magnesio y se compactó para obtener 1.500 g de comprimidos con un diámetro de 7 mm y un peso de 120 mg, que contuvieron 30 mg de cristales tipo B de nateglinida. Se determinó el ángulo de contacto de los comprimidos resultantes, que fue de 111 grados. Se evaluaron las propiedades de disolución en la solución n° 2 usada en el Ensayo de Disolución de la Farmacopea Japonesa, de acuerdo con el Método de Paleta de la Farmacopea Japonesa (líquido de ensayo 500 ml: 50 revoluciones por minuto), y se registró una tasa de disolución de 76% en 30 minutos.

Ejemplo 2

25 Sobre 1.500 g de comprimidos obtenidos según el Ejemplo Comparativo 1, se pulverizaron 235 g de una solución de recubrimiento consistente en 8 g de hidroxipropilmetilcelulosa, 1,5 g de polietilenglicol 6000, 2,4 g de talco, 0,5 g de óxido de titanio, y 87,6 g de agua purificada, para obtener 1.529 g de comprimidos recubiertos. Se determinó el ángulo de contacto de los comprimidos recubiertos resultantes, que fue de 76 grados. Se evaluó la propiedad de disolución en la solución n° 2 empleada en el Ensayo de Desintegración de la Farmacopea Japonesa, según el Método de Paleta de la Farmacopea Japonesa (líquido de ensayo, 500 ml: 50 revoluciones/min), y se registró una tasa de disolución de 86% en 30 minutos.

Después de mezclar 250 g de cristales tipo B de nateglinida, 225 g de celulosa microcristalina, 500 g de crospovidona y 10 g de hidroxipropilcelulosa, usando un mezclador de tipo V, se llevaron a cabo granulación por compresión en seco usando un compactador de rodillos (WP-90; Turbo Kougyo K.K.) y ajuste de tamaño para formar gránulos de 850 μ m o menor. A estos gránulos se agregaron 15 g de estearato de magnesio, y se compactó para obtener 1.000 g de comprimidos con un peso de 120 mg (nateglinida: 30 mg). Sobre estos comprimidos se pulverizó una solución de recubrimiento consistente en 8 g de hidroxipropilmetilcelulosa, 1,5 g de polietilenglicol 6000, 2,4 g de talco, 0,5 g de óxido de titanio, y 87,6 de agua purificada, de manera que se aplicaron 1,5 mg de hidroxipropilmetilcelulosa sobre un comprimido para obtener comprimidos recubiertos. El ángulo de contacto de los comprimidos recubiertos fue de 75 grados. Se evaluó la propiedad de disolución en la solución n° 2 empleada en el Ensayo de Desintegración de la Farmacopea Japonesa, según el Método de Paleta de la Farmacopea Japonesa (líquido de ensayo, 500 ml: 50 revoluciones/min.), observándose 99% de disolución en 30 minutos.

45 Ejemplo Comparativo 2

Después de mezclar suficientemente 375 g de cristales tipo B de nateglinida, 780,8 g de lactosa, 321,8 g de almidón de maíz, y 15 g de hidroxipropilcelulosa, usando un granulador con agitación de alta velocidad (Mezclador de Alta Velocidad tipo 10JD; Furointo Sangyou K.K.), se agregaron 310 g de agua purificada, y se llevó a cabo entonces la granulación de agitación de alta velocidad. Se ajustó el tamaño de los gránulos resultantes y se secó, agregando, entonces, 22,7 g de estearato de magnesio. Se compactó para obtener 1.515 g de comprimidos con un diámetro de 7 mm y un peso de 121 g, que contuvieron 30 mg de cristales tipo B de nateglinida. Se determinó el ángulo de contacto de los comprimidos resultantes, que fue de 115 grados. Se evaluó la propiedad de disolución en la solución n° 2 empleada en el Ensayo de Desintegración de la Farmacopea Japonesa, según el Método de Paleta de la Farmacopea Japonesa (líquido de ensayo 500 ml: 50 revoluciones/min.), y se observó una tasa de disolución menor de 75% en 30 minutos.

Ejemplo Experimental 1

60 Después de la granulación con agitación de alta velocidad efectuada en el Ejemplo 1, Ejemplo Comparativo 1 y Ejemplo Comparativo 2, se comparó la lavabilidad de la maquinaria de fabricación (Mezclador de Alta Velocidad tipo 10JD; Freund Sangyo K.K.). Después de recuperar los gránulos de la máquina de fabricación, se comparó la facilidad para lavar los depósitos de la superficie de pared de la máquina mediante la aplicación de una corriente de agua en los depósitos. Los resultados obtenidos de acuerdo con la siguiente evaluación de tres niveles se muestran en la Tabla 1, en donde los depósitos marcados con el símbolo © fueron lavados de forma exhaustiva; los depósitos marcados con el símbolo ○ fueron lavados; y los depósitos marcados con la letra X fueron escasamente lavados.

TABLA 1

	Ejemplo 1	Ejemplo Comparativo 1	Ejemplo Comparativo 2
Ángulo de contacto	102*	111	115
Facilidad de lavado	☉	○	X

*En el Ejemplo 1, se determinó el ángulo de contacto de los comprimidos antes del recubrimiento.

Como se ve en la Tabla 1, cuanto menor es el valor del ángulo de contacto de los gránulos preparados con respecto al agua, más sencillo resulta el lavado.

Ejemplo Comparativo 3

De acuerdo con el Ejemplo 1 de la Publicación de Patente Japonesa No Examinada No. Hei 10-194969, se obtuvieron núcleos de comprimidos 9R2r de 7 mm de diámetro (120 mg de peso) con cristales tipo H de nateglinida y, a continuación, se pulverizó sobre estos comprimidos una solución de recubrimiento consistente en 8 g de hidroxipropilmetilcelulosa, 1,5 g de polietilenglicol 6000, 2,4 g de talco, 0,5 g de óxido de titanio, y 87,6 g de agua purificada, de manera que se aplicaron 1,5 mg de hidroxipropilmetilcelulosa sobre un comprimido para obtener comprimidos recubiertos.

Ejemplo 4

Evaluación de la absorción oral en perros sabuesos

Se evaluó el perfil de concentración de nateglinida en plasma, el perfil de nivel de glucosa, los parámetros farmacocinéticos y la amplitud máxima del descenso del nivel de glucosa en sangre tras la administración de los comprimidos obtenidos en los Ejemplos 2 y 3 y en los Ejemplos Comparativos 2 y 3 a perros sabuesos, 5 minutos antes de la alimentación. Los resultados se muestran en las Figuras 1 y 2 y en las Tablas 2 y 3.

Se demostró que los comprimidos que tienen bajos ángulos de contacto (comprimidos obtenidos en los Ejemplos 2 y 3) exhibieron C_{max}, AUC, T_{max} y la máxima amplitud de descenso del nivel de glucosa en sangre que fueron iguales o mayores que los de los comprimidos de control obtenidos en el Ejemplo Comparativo 3. Por otra parte, se observó una reducción de C_{max} y una prolongación de T_{max} en los comprimidos con ángulo de contacto elevado (comprimidos obtenidos en el Ejemplo Comparativo 2).

TABLA 2

Parámetros farmacocinéticos tras la administración de comprimidos de nateglinida a perros sabuesos 5 minutos antes de la alimentación (n = 3)

	AUC [μg/ml·h]	C _{max} [μg/ml]	T _{max} [h]
Comprimidos del Ejemplo Comparativo 3	18,93	8,76	0,42
Comprimidos del Ejemplo 3	20,36	9,03	0,50
Comprimidos del Ejemplo 2	27,55	11,23	0,42
Comprimidos del Ejemplo Comparativo 2	17,43	4,35	0,75

TABLA 3

Amplitud máxima del descenso del nivel de glucosa en sangre (nivel de glucosa en sangre inmediatamente antes de la administración - Nivel mínimo de glucosa en sangre) [mg/dl]

	Amplitud máxima del descenso de glucosa en sangre [mg/dl]
Comprimidos del Ejemplo Comparativo 3	23
Comprimidos del Ejemplo 3	21
Comprimidos del Ejemplo 2	21
Comprimidos del Ejemplo Comparativo 2	14

Ejemplo 5

Evaluación de la capacidad de almacenamiento de comprimidos de nateglinida no cristalizada (amorfa)

Los comprimidos obtenidos según el Ejemplo 1, los comprimidos obtenidos según el Ejemplo 2 y los comprimidos obtenidos según el Ejemplo 3 se acondicionaron en envases de aluminio y se almacenaron a 40°C y 75% de HR durante 6 meses. Los resultados evaluados para las propiedades de disolución en 500 ml de la solución No. 2 empleada en el Ensayo de Desintegración de la Farmacopea Japonesa, usando el Método de Paleta de la 13ª Farmacopea Japonesa (50 revoluciones/min; después de 30 minutos) se muestran en la Tabla 4 y las curvas de DSC en las Figuras 3-8, respectivamente.

Antes y después del almacenamiento, no se observaron cambios de la tasa de disolución ni de las curvas de DSC. Se puede afirmar que los 3 tipos de comprimidos resultantes son preparaciones con una buena estabilidad al almacenamiento.

TABLA 4

Comparación de las tasas de disolución antes y después del almacenamiento

Comprimidos	Tasa media de disolución [%]	
	Inicial	40°C, 75% HR, 6M
Comprimidos del Ejemplo 2	100	95
Comprimidos del Ejemplo 3	99	94
Comprimidos del Ejemplo 1	100	100

De acuerdo con la presente invención, y tal como se ha mencionado anteriormente, es posible elaborar una preparación que tiene altas propiedades de disolución, incluso cuando se utilizan cristales tipo B de nateglinida, que se preparan de forma relativamente sencilla, pero son escasamente solubles en agua. Además, el depósito de la composición bruta que contiene nateglinida sobre diversos aparatos usados en la producción de esta preparación que tiene buenas propiedades de disolución es reducido, por lo que resulta fácil lavar y volver a utilizar estos aparatos.

REIVINDICACIONES

1. Una preparación farmacéutica hidrófila que contiene cristales tipo B de nateglinida como ingrediente activo, y uno o múltiples componentes adicionales que comprenden una sustancia hidrófila, en donde el ángulo de contacto de la superficie de dicha preparación con respecto al agua es de 100 grados o menor.

2. Una preparación farmacéutica hidrófila según la reivindicación 1 que incluye, además de la sustancia hidrófila, un excipiente y/o diluyente, en donde la sustancia hidrófila varía el ángulo de contacto de dicha preparación a 100 grados o menos.

3. La preparación farmacéutica hidrófila según la reivindicación 1 ó 2, en donde dicho ángulo de contacto es de 90 grados o menos.

4. La preparación farmacéutica hidrófila según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en la que dicha sustancia hidrófila se selecciona de los grupos consistentes en polímeros hidrófilos, tensioactivos, azúcares, alcoholes de azúcar y sales.

5. La preparación farmacéutica hidrófila según la reivindicación 4, en donde dicha sustancia hidrófila es un polímero hidrófilo o tensioactivo.

6. La preparación farmacéutica hidrófila según la reivindicación 4, en donde dicha sustancia hidrófila es un alcohol de azúcar.

7. La preparación farmacéutica hidrófila según la reivindicación 4, en donde se utiliza una combinación de polímero hidrófilo y alcohol de azúcar como dicha sustancia hidrófila.

8. La preparación farmacéutica hidrófila que contiene nateglinida, según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, que es un comprimido recubierto con película o con azúcar.

9. Un método para elaborar una preparación farmacéutica hidrófila que contiene nateglinida, que comprende formular dicha preparación mediante la adición de una o múltiples sustancias hidrófilas a los materiales de partida de formulación, que contienen cristales tipo B de nateglinida como ingrediente activo, de modo que el ángulo de contacto de la superficie de dicha preparación con respecto al agua es de 100 grados o menos.

10. El método según la reivindicación 9, en el que dicha sustancia hidrófila se selecciona de los grupos consistentes en polímeros hidrófilos, tensioactivos, azúcares, alcoholes de azúcar y sales.

11. El método según la reivindicación 9, en el que dicha sustancia hidrófila es un polímero hidrófilo o tensioactivo.

12. El método según la reivindicación 9, en el que dicha sustancia hidrófila es un alcohol de azúcar.

13. El método según la reivindicación 9, en el que se utiliza una combinación de polímero hidrófilo y alcohol de azúcar como dicha sustancia hidrófila.

14. El método según la reivindicación 9, que comprende, adicionalmente, aplicar una película o azúcar a la superficie de dicha preparación para formar un comprimido recubierto con película o con azúcar.

FIG.1

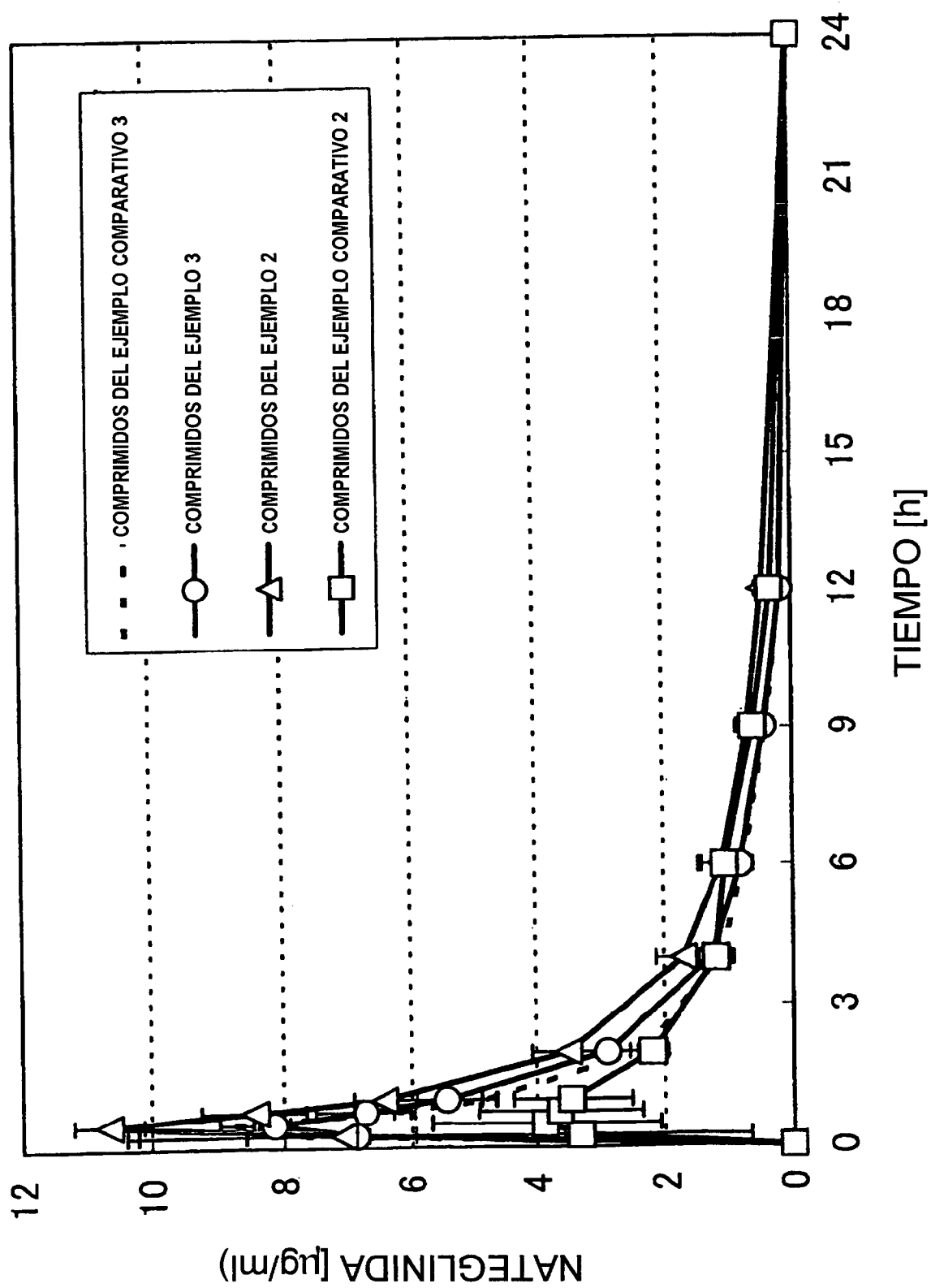


FIG.2

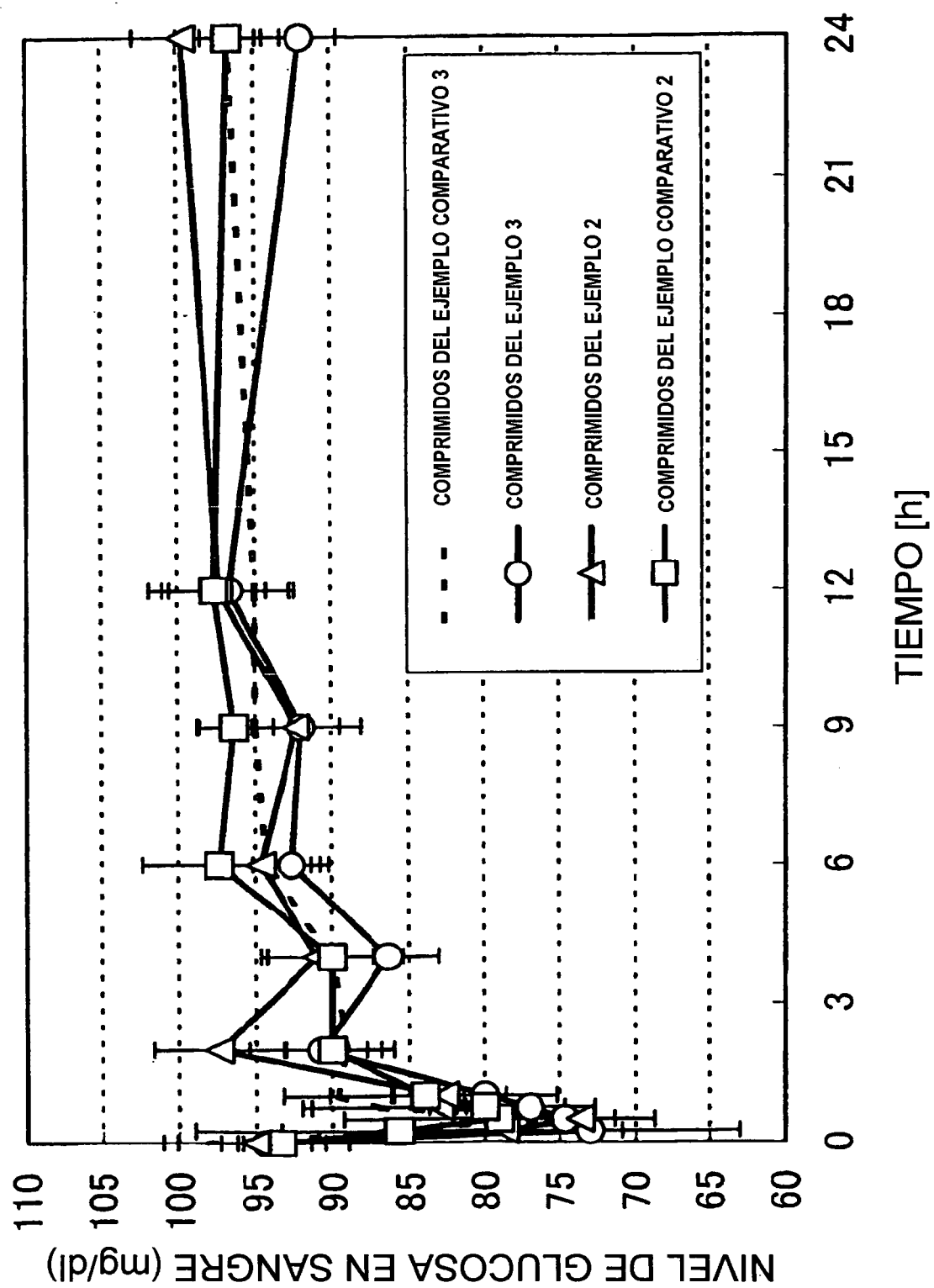


FIG.3

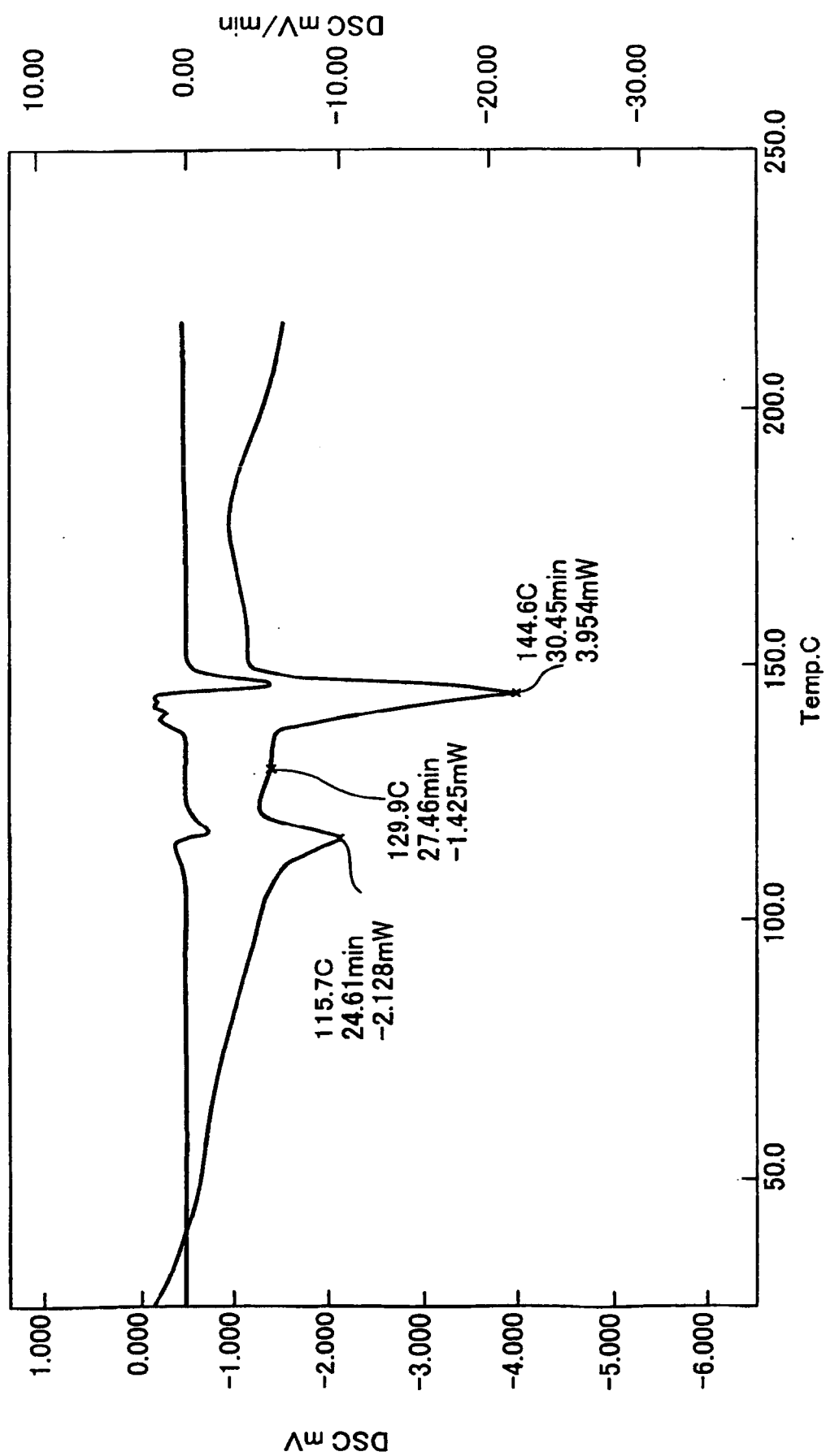


FIG.4

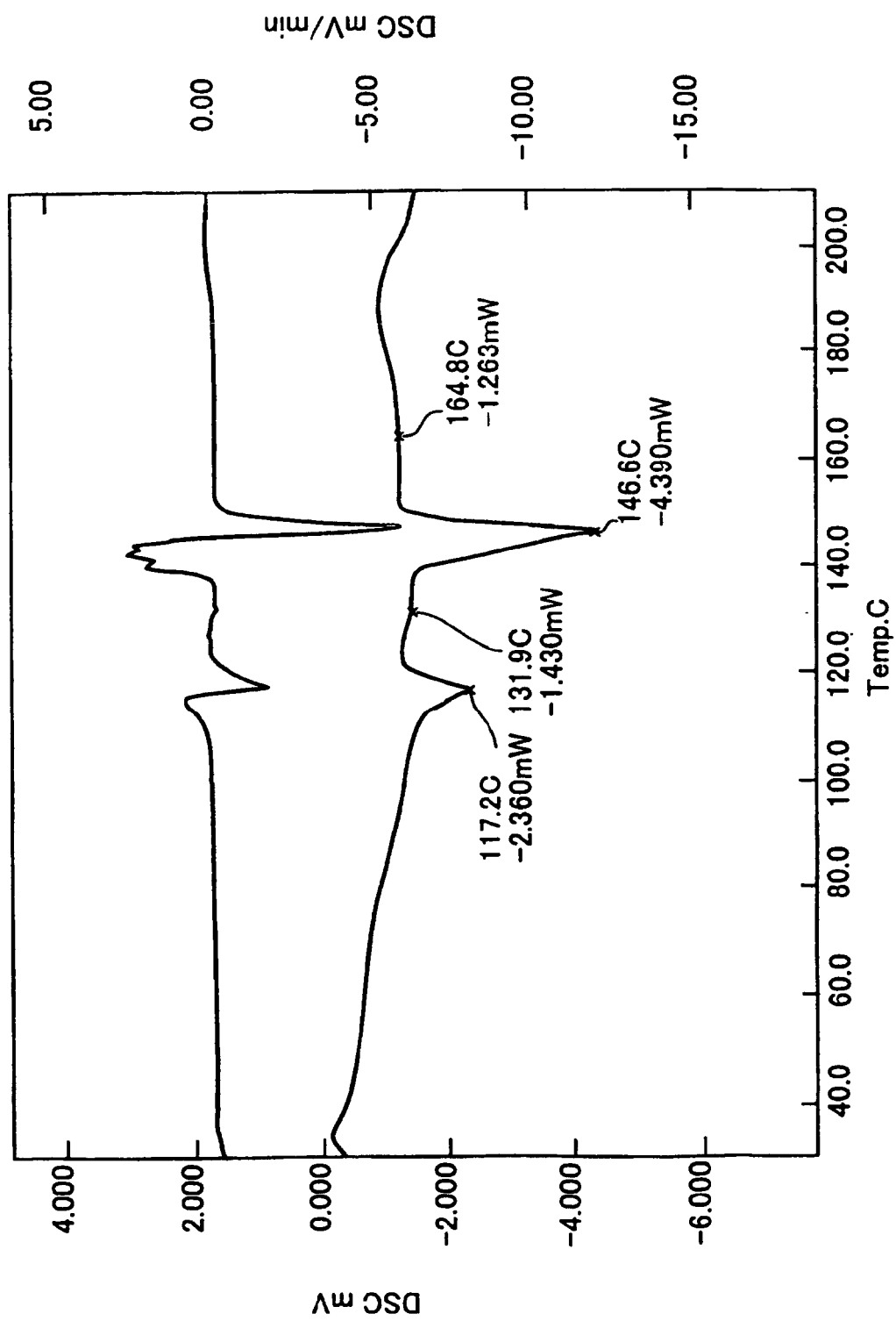


FIG.5

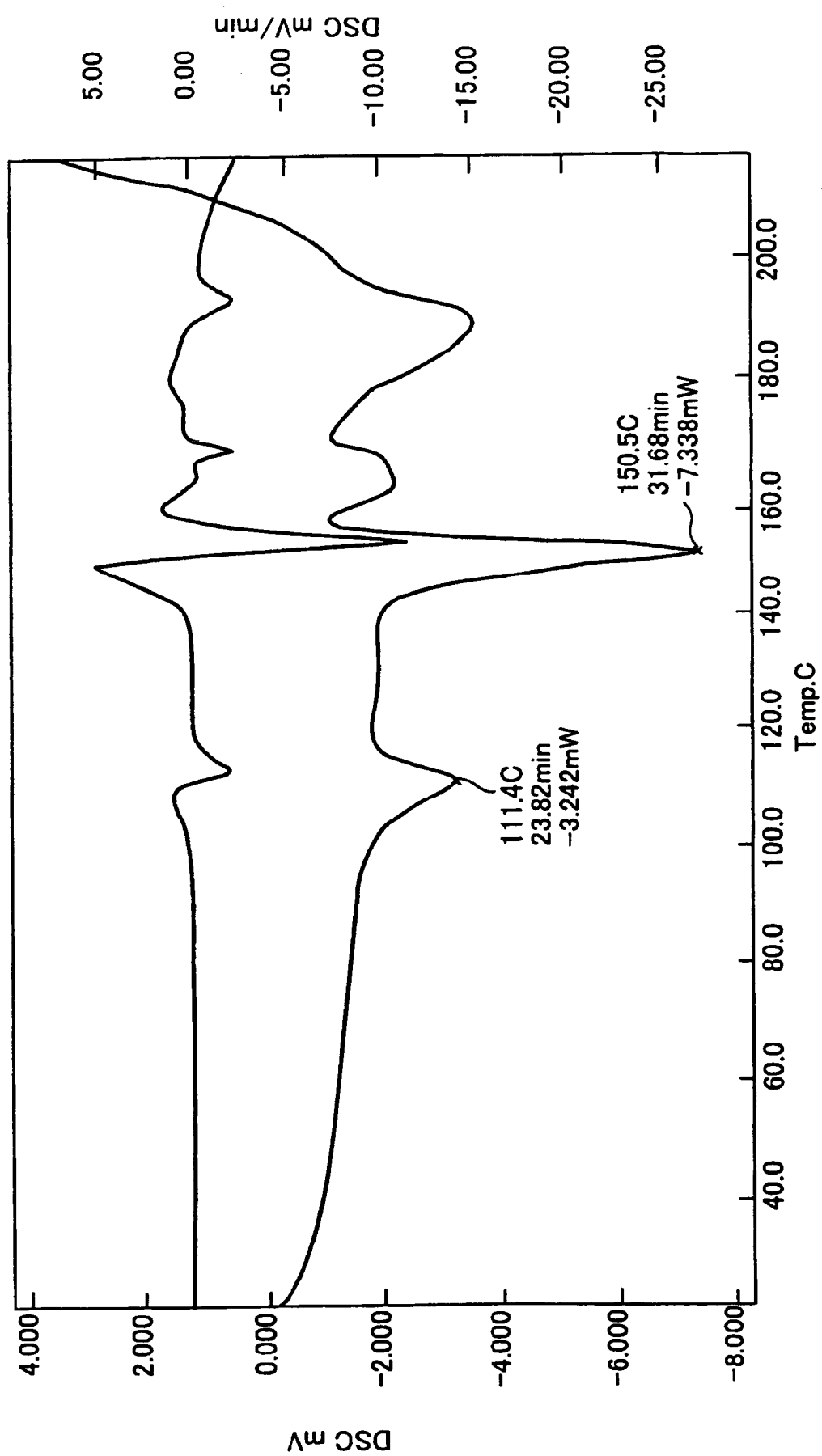


FIG.6

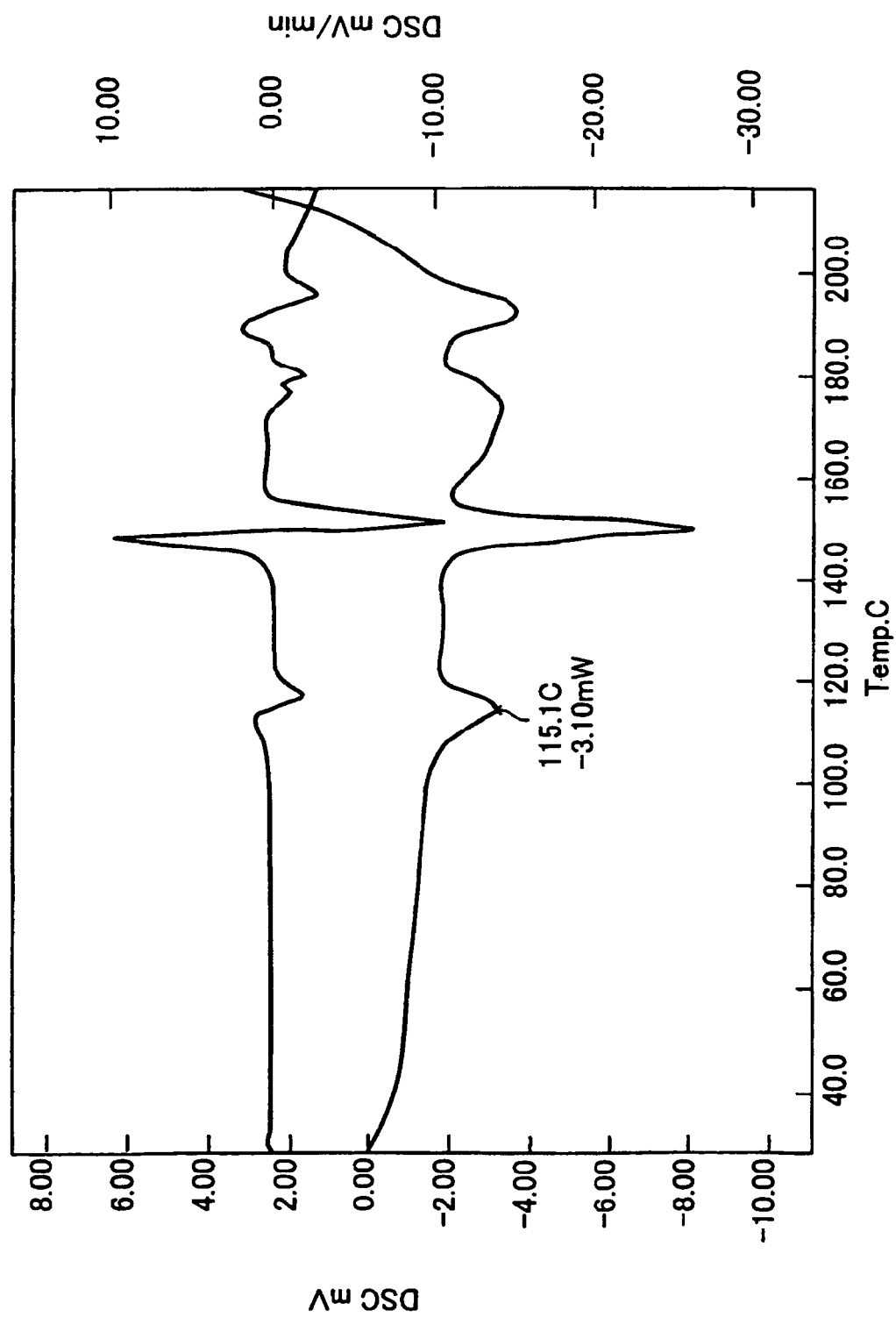


FIG.7

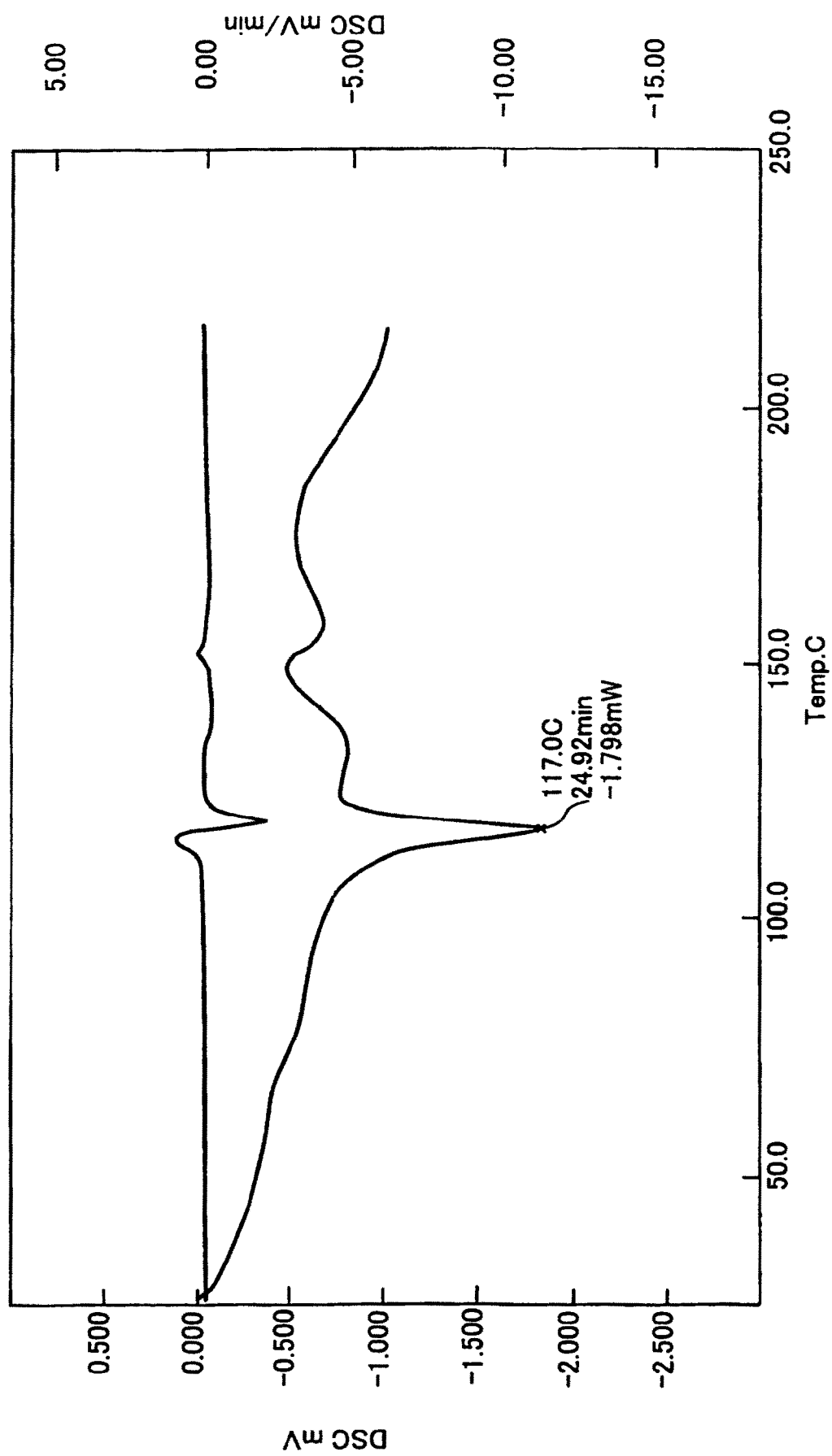


FIG.8

