

República Federativa do Brasil
Ministério do Desenvolvimento, Indústria
e do Comércio Exterior
Instituto Nacional da Propriedade Industrial.

(21) **PI0620271-3 A2**



(22) Data de Depósito: 21/12/2006
(43) Data da Publicação: 08/11/2011
(RPI 2131)

(51) *Int.Cl.:*

A61J 3/06
A61K 9/14
A61K 31/4709
A61K 31/522
A61K 47/12
A61K 47/14
A61K 47/44
B01J 2/04

(54) **Título:** PREPARADO COM LIBERAÇÃO SUSTENTADA CONTENDO GRÂNULOS E MÉTODO PARA PRODUÇÃO DO MESMO

(30) **Prioridade Unionista:** 22/12/2005 JP 2005-370927, 05/06/2006 JP 2006-156578, 05/06/2006 JP 2006-156578

(73) **Titular(es):** Otsuka Pharmaceutical CO., LTD

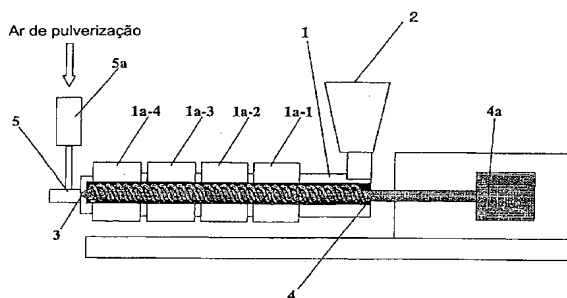
(72) **Inventor(es):** Yasuo Yamaguchi, Yuso Tomohira

(74) **Procurador(es):** Dannemann, Siemsen, Bigler & Ipanema Moreira

(86) **Pedido Internacional:** PCT JP2006325501 de 21/12/2006

(87) **Publicação Internacional:** WO 2007/072908de 28/06/2007

(57) **Resumo:** PREPARADO COM LIBERAÇÃO SUSTENTADA CONTENDO GRÂNULOS E MÉTODO PARA PRODUÇÃO DO MESMO. A presente invenção objetiva proporcionar um método para produção, através de um método simples, de grânulos de matriz de cera contendo fármaco, particularmente grânulos de matriz de cera contendo fármaco tendo um diâmetro médio de partícula de 1 mm ou menos, ao mesmo tempo em que se evita bloqueio de líquido em virtude da recristalização de um fármaco fundido durante o período de uma etapa de fusão a uma etapa de pulverização. Grânulos de matriz de cera contendo fármaco tendo pelo menos uma cera e pelo menos um fármaco são produzidos através das seguintes etapas (i) e (ii): (i) fornecimento do pelo menos um fármaco e da pelo menos uma cera a uma extrusora na qual a temperatura de um barril e a temperatura de um molde são ajustadas para serem maiores do que o ponto de fusão da pelo menos uma cera; e (ii) enquanto se funde e amassa o pelo menos um fármaco e a pelo menos uma cera na extrusora para proporcionar um fármaco e cera amassados fundidos, pulverização do fármaco e cera amassados fundidos em uma atmosfera tendo uma temperatura menor do que o ponto de fusão da cera de um bocal de pulverização diretamente montado sobre um molde fornecido em uma extremidade superior do barril da extrusora, desse modo, transformando a mistura em grânulos.



Relatório Descritivo da Patente de Invenção para **"PREPARADO COM LIBERAÇÃO SUSTENTADA CONTENDO GRÂNULOS E MÉTODO PARA PRODUÇÃO DO MESMO"**.

CAMPO TÉCNICO

5 A presente invenção se refere a um método para produção de grânulos de matriz de cera contendo fármaco. A invenção também se refere a uma extrusora para produção de grânulos de matriz de cera contendo fármaco.

10 A presente invenção também se refere a preparados com liberação sustentada contendo cilostazol. Mais especificamente, a presente invenção se refere a preparados compreendendo grânulos de matriz de cera contendo cilostazol e se refere a preparados com liberação sustentada tendo uma excelente propriedade de liberação sustentada excelente e nos quais diferenças na liberação de cilostazol e mudanças na concentração no sangue que ocorrem entre a administração enquanto em jejum e administração
15 após ingestão de alimento são pequenas.

TÉCNICA ANTECEDENTE

 Como preparados com liberação sustentada, preparados unitários, tais como comprimidos, e preparados granulares com múltiplas unidades são conhecidos. Em vista da liberação de fármaco no corpo e do perfil
20 de concentração no sangue, preparados com múltiplas unidades têm pequenas variações entre indivíduos e, assim, são preferíveis. Adequados como agentes para conferir uma propriedade de liberação sustentada a um fármaco são preparados de hidrogel hidrofílico usando polímeros solúveis em água, tais como hidroxipropil metilcelulose (HPMC), hidroxipropil celulose
25 (HPC) e óxido de polietileno (PEO). Em tais preparados de hidrogel hidrofílico, contudo, a liberação de fármaco é passível de ser afetada pela ingestão de alimento. Revestimento de filme por um polímero dependente ou não dependente do pH é adequado para comprimidos e grânulos em vista de ajuste
30 da solubilidade de um preparado. Em tal revestimento de filme, contudo, a influência de variações na acidez endogástrica não é negligenciável e existem problemas com as capacidades de produção (isto é, tempo de revesti-

mento, rendimento, variação entre lotes) para grânulos tendo um pequeno diâmetro de partícula, em particular partículas finas cujo diâmetro de partícula é de 100 μm ou menos. Além disso, preparados com revestimento de filme compreendendo polímeros insolúveis em água, tal como etil celulose (EC),
5 são difíceis de aplicar ao revestimento de filme de partículas finas e também não são adequados para conferir uma propriedade de liberação sustentada a fármacos de baixa solubilidade.

Sabe-se que uma propriedade de liberação sustentada pode ser conferida a um fármaco usando (uma) cera(s), a(s) qual(is) é(são) óleos insolúveis em água ou substâncias baseadas em gordura, como um material
10 de base de matriz. Grânulos contendo tal material de base de matriz (aqui depois algumas vezes referidos como grânulos de matriz de cera) são conhecidos por serem úteis como preparados com liberação sustentada.

Preparados baseados em matriz de cera conhecidos até o momento incluem grânulos de matriz de cera tendo um diâmetro de 1 mm ou menos e péletes ou comprimidos de matriz de cera tendo um diâmetro de vários milímetros. Tais preparados baseados em matriz de cera são produzidos através de um método de fusão, método de pulverização, método de pulverização de fundido a quente, método de extrusão por amassamento,
15 etc. Dentre esses métodos conhecidos até o momento, um método de pulverização de fundido a quente é conhecido como um método para produção de grânulos de matriz de cera tendo um diâmetro médio de partícula de 1 mm ou menos. Especificamente, o método tem as etapas de aquecimento de uma substância tendo um baixo ponto de fusão em temperaturas maiores do que seu ponto de fusão para fundir a substância, adição de um fármaco e
20 outro aditivo à substância fundida e solidificação por arrefecimento da mistura resultante usando um resfriador a ar por pulverização de grande tamanho (veja Documento de Patente 1).

Esse método de pulverização de fundido a quente é adequado
30 para formação de grânulos de matriz esférica. O método, contudo, tem as seguintes desvantagens: (1) um dispositivo de solidificação por arrefecimento de grande tamanho é requerido; (2) um tanque de aquecimento e fusão

precisa ter um dispositivo para misturar uniformemente os materiais de iniciação nos mesmos; (3) controle de temperatura é requerido para uma bomba e a tubulação que conecta o tanque ao dispositivo de solidificação por arrefecimento; etc. No caso de produção em massa de acordo com o método de pulverização de fundido a quente, uma vez que uma grande quantidade de materiais de iniciação precisa ser aquecida, os materiais de iniciação são inevitavelmente aquecidos em altas temperaturas durante um período de tempo prolongado. Assim, a estabilidade do fármaco ou aditivo pode ser degradada pelo calor. O método de pulverização de fundido a quente também tem outra desvantagem quando é provável que um fármaco dissolvido ou fundido em uma mistura fundida se precipite. Especificamente, problemas causados pela solidificação do fármaco precipitado surgem sobre a superfície de contato líquida entre o líquido na mistura fundida e a superfície do tanque ou a superfície da parede do tanque; uma tubulação de fornecimento de líquido; uma unidade de pulverização de um disco giratório, um bocal de pulverização e semelhantes; etc.

O Documento de Patente 2 divulga um método para produção de grânulos de matriz de cera usando uma extrusora com múltiplos parafusos. O método do Documento de Patente 2 proporciona grânulos de matriz de cera tendo um diâmetro médio de partícula de 1 mm ou menos. O método tem as etapas de controle da temperatura de uma substância descarregada de um molde de modo que ela é menor do que o ponto de fusão da cera (de preferência, uma temperatura que é menor do que o ponto de fusão em 10 a 20°C); corte da substância descarregada em péletes com um cortador de alta velocidade enquanto solidificada a mesma através de resfriamento; e, então, pulverização dos péletes com um granulador de rolo; e semelhantes. Esse método torna possível transformar materiais de iniciação em um formato de matriz em uma única etapa através de uso de uma extrusora com múltiplos parafusos. Contudo, há as desvantagens de que, de forma a obter grânulos tendo um diâmetro de 1 mm ou menos, um processo de pulverização é separadamente requerido e o processo de pulverização não pode produzir grânulos esféricos.

Além disso, os seguintes métodos são conhecidos como métodos para produção de um preparado de matriz de cera usando uma extrusora: um método tendo a etapa de corte de uma substância descarregada de uma extrusora com um cortador de alta velocidade de uma maneira a ter um formato redondo (por exemplo, Documento de Patente 3); um método para 5 formação de uma substância descarregada de uma extrusora em um comprimido lenticular (por exemplo, Documento de Patente 4); e um método tendo as etapas de pulverização de uma substância descarregada de uma extrusora com um moinho e ainda corte da substância pulverizada com um cortador de alta velocidade enquanto resfria a mesma usando água e/ou ar 10 (por exemplo, Documento de Não-Patente 1). Contudo, esses métodos usando extrusoras têm outras desvantagens, pelo fato de que há variação nas formas de grânulo e, portanto, grânulos esféricos não podem ser obtidos, além da desvantagem acima descrita do método do Documento de Patente 1, isto é, requerer separadamente um processo de pulverização de forma a 15 obter grânulos de matriz de cera tendo um diâmetro médio de partícula de 1 mm ou menos. Além disso, o Documento de Patente 5 divulga um método tendo as etapas de fusão e mistura dos materiais de iniciação com uma extrusora com parafuso duplo, alimentação da mistura fundida a um atomizador com uma bomba e pulverização da mistura fundida. Esse método requer 20 alimentação de uma mistura com uma bomba, o que causa problemas tais como bloqueio de líquido na porção de conexão de tubulação em virtude da cristalização do fármaco fundido e semelhantes. Portanto, esse método tem desvantagens, tal como a carga aumentada de manutenção de um dispositivo, eficiência de produção reduzida e semelhantes. 25

Em vista das técnicas anteriores acima descritas, há uma necessidade por estabelecer um método para produzir, através de um método simples, grânulos de matriz de cera contendo fármaco, particularmente grânulos de matriz de cera contendo fármaco tendo um diâmetro médio de partícula de 1 mm ou menos, ao mesmo tempo em que se evita bloqueio de 30 líquido em virtude da recristalização de um fármaco dissolvido ou fundido durante o período de uma etapa de fusão a uma etapa de pulverização.

Grânulos de matriz de cera contendo fármaco anteriormente conhecidos têm os problemas de produção e desvantagens acima descritos pelo fato de que os fármacos contidos são limitados, resultando em aplicações clínicas limitadas. Mais especificamente, fármacos contidos estão limitados àqueles com solubilidade em água relativamente alta de cerca de 0,6% em peso/v, tal como teofilina, porque é importante que o fármaco contido nos grânulos de matriz de cera seja completamente liberados e absorvidos no corpo durante o período de tempo limitado durante o qual os grânulos trafegam através do trato gastrointestinal. Em geral, sabe-se que preparados compreendendo grânulos de matriz de cera têm uma tendência a aumentar as diferenças na liberação de fármaco e alteração da concentração no sangue entre administração enquanto em jejum e administração após ingestão de alimento, uma vez que a taxa de decomposição do material de base da matriz de cera aumenta em virtude do processo digestivo no trato gastrointestinal. Embora tal desvantagem possa ser superada através de ajuste rigoroso do momento de administração do preparado, a observação do momento de administração do preparado é deixada ao autocontrole de cada paciente. Assim, as desvantagens acima precisam ser superadas em vista de propriedades do preparado também.

Em contraste, o cilostazol é um fármaco de baixa solubilidade usado como um agente antiplaquetas com uma ação vasodilatadora periférica para tratamento de úlcera baseado em doenças oclusivas crônicas e alívio de sintomas de isquemia, tais como dores agudas, sensibilidade ao frio, etc. Até o momento, um método para produção de um preparado contendo cilostazol como um preparado com liberação sustentada foi proposto no Documento de Patente 6, mas nenhum método para produção de um preparado usando grânulos de matriz de cera contendo cilostazol como um preparado com liberação sustentada foi reportado. De forma a exibir eficazmente os efeitos desejados do fármaco de preparados com liberação sustentada contendo cilostazol, é importante que o cilostazol seja liberado na parte inferior do trato gastrointestinal. Para essa finalidade, cilostazol tendo um diâmetro de partícula de vários micrômetros precisa estar contido em um preparado

com liberação sustentada.

Assim, há uma necessidade de desenvolver preparados farmacêuticos compreendendo grânulos de matriz de cera contendo cilostazol; nos quais diferenças na liberação de cilostazol e alterações na concentração no sangue que ocorrem entre administração enquanto em jejum e administração após ingestão de alimento são pequenas; e que têm uma excelente liberação sustentada.

Documento de Patente 1 Patente Japonesa Nº 2973751

Documento de Patente 2 Patente Japonesa Nº 2616252

10 Documento de Patente 3 Publicação de Patente Japonesa Não Examinada Nº 1998-57450

Documento de Patente 4 Tradução Japonesa do Pedido Internacional PCT Nº 1998-511289

15 Documento de Patente 5 Publicação de Patente Japonesa Não Examinada Nº 2005-162733

Documento de Patente 6 Publicação de Patente Japonesa Não Examinada Nº 2001-163769

20 Documento de Não-Patente 1 Pharmaceutical Extrusion Technology, editado por Isaac Ghebre-Sellassie, Charles Martin, DRUGS AND THE PHARMACEUTICAL SCIENCE VOL. 133, MARCEL DEKKER, INC, 2003 e Capítulo 9, páginas 171-181.

DIVULGAÇÃO DA INVENÇÃO

PROBLEMAS A SEREM RESOLVIDOS PELA INVENÇÃO

25 A invenção objetiva proporcionar um método para produção, através de um método simples, de grânulos de matriz de cera contendo fármaco, particularmente grânulos de matriz de cera contendo fármaco tendo um diâmetro médio de partícula de 1 mm ou menos, ao mesmo tempo em que evita bloqueio de líquido em virtude da recristalização de um fármaco fundido durante o período de uma etapa de fusão a uma etapa de pulverização.

30 A invenção também objetiva proporcionar um dispositivo capaz de produzir facilmente grânulos de matriz de cera contendo fármaco. Além disso, a presente invenção objetiva proporcionar preparados contendo grânulos de

matriz de cera contendo cilostazol que têm uma excelente liberação sustentada e nos quais diferenças na liberação de cilostazol e alterações na concentração no sangue que ocorrem entre administração enquanto em jejum e administração após ingestão de alimento são pequenas.

5 MEIOS PARA RESOLVER OS PROBLEMAS

Os presentes inventores conduziram pesquisa extensiva para superar os problemas acima descritos e descobriram que grânulos de matriz de cera contendo fármaco podem ser produzidos usando uma extrusora sobre a qual um bocal de pulverização capaz de pulverizar e descarregar materiais de inicial é diretamente montado. Mais especificamente, os inventores descobriram que grânulos de matriz de cera contendo fármaco podem ser produzidos através de fornecimento de pelo menos um fármaco e pelo menos uma cera a uma extrusora; ajuste da temperatura de um barril e um molde para ser maior do que o ponto de fusão da cera; pulverização e descarga do fármaco e da cera no ar de um bocal de pulverização montado sobre um molde fornecido em extremidade superior do barril da extrusora enquanto se funde e amassa; e solidificação do fármaco e cera fundidos e amassados através de resfriamento dos mesmos no ar. Os presentes inventores fizeram outros aperfeiçoamentos baseado nessas descobertas e realizaram a presente invenção. Os presentes inventores também descobriram que preparados compreendendo grânulos de matriz de cera os quais têm (A) cristais de cilostazol e (B) éster de ácido graxo de glicerol e/ou éster de ácido graxo de poliglicerol e cujo diâmetro médio de partícula oscila de 40 a 200 μm são excelentes quanto à liberação de cilostazol e, em tais preparados, diferenças na liberação de cilostazol e alterações na concentração no sangue que ocorrem entre administração enquanto em jejum e administração após ingestão de alimento são pequenas.

Mais especificamente, a presente invenção inclui os seguintes aspectos.

30 Item 1: Um método para produção de grânulos de matriz de cera contendo fármaco compreendendo pelo menos um fármaco e pelo menos uma cera, o método compreendendo as etapas de:

(i) fornecimento de pelo menos um fármaco e pelo menos uma cera a uma extrusora na qual a temperatura de um barril e a temperatura de um molde são ajustadas para serem maiores do que o ponto de fusão da pelo menos uma cera; e

- 5 (ii) enquanto se funde e amassa o pelo menos um fármaco e a pelo menos uma cera na extrusora para proporcionar uma mistura amassada fundida do fármaco e cera, pulverização da mistura amassada fundida do fármaco e cera em uma atmosfera tendo uma temperatura menor do que o ponto de fusão da cera de um bocal de pulverização diretamente montado
10 sobre um molde fornecido em uma extremidade superior do barril da extrusora, desse modo, transformando a mistura em grânulos.

Item 2: O método de acordo com o item 1, em que o bocal de pulverização é um bocal para um único fluido, bocal de pressurização, bocal para dois fluidos ou bocal para múltiplos fluidos.

- 15 Item 3: O método de acordo com o item 1, em que a extrusora é uma extrusora com um único parafuso, extrusora com parafuso duplo ou extrusora com múltiplos parafusos tendo pelo menos três parafusos.

Item 4: O método de acordo com o item 1, em que os grânulos de matriz de cera contendo fármaco são esféricos.

- 20 Item 5: O método de acordo com o item 4, em que os grânulos de matriz de cera contendo fármaco têm um diâmetro médio de partícula de 1 mm ou menos.

- Item 6: O método de acordo com o item 1, em que o pelo menos um fármaco é pelo menos um membro selecionado do grupo consistindo em teofilina, cilostazol, cetoprofen, naproxen, diclofenac, itraconazol, piroxicam, fenitoína, verapamila, probucol e tolvaptan.
25

- Item 7: O método de acordo com o item 1, em que a pelo menos uma cera é pelo menos um membro selecionado do grupo consistindo em parafina, cera microcristalina, ceresina, cera do Japão, manteiga de cacau, cera de carnaúba, cera de abelha, cetanol, álcool estearílico, ácido mirístico, ácido palmítico, ácido esteárico, éster de ácido graxo de glicerina, éster de ácido graxo de poliglicerina, éster de ácido graxo orgânico de glicerina, éster de ácido
30

graxo de propileno glicol, éster de ácido graxo de sorbitano e óleo hidrogenado.

Item 8: O método de acordo com o item 1 em que os grânulos de matriz de cera contendo fármaco têm 0,001 a 90% em peso de fármaco e 0,1 a 99,99% em peso de cera baseado na quantidade total dos grânulos.

Item 9: O método de acordo com o item 1 em que:

(A) o pelo menos um fármaco é cilostazol;

(B) a pelo menos uma cera é éster de ácido graxo de glicerol e/ou éster de ácido graxo de poliglicerol; e

um diâmetro médio de partícula dos grânulos de matriz de cera contendo fármaco oscila de 40 a 200 μm .

Item 10: O método de acordo com o item 9, ainda compreendendo a etapa (iii) de aquecimento dos grânulos preparados na etapa (ii) em uma temperatura de 40 a 55°C.

Item 11: O método de produção de acordo com o item 10 em que, na etapa (ii), partículas inertes são aderidas a uma superfície dos grânulos obtidos na etapa (ii) antes de aquecimento dos grânulos em uma temperatura de 40 a 55°C.

Item 12: Uma extrusora para produção de grânulos de matriz de cera contendo fármaco, a extrusora compreendendo:

Um barril tendo um controlador de temperatura;

Um orifício de suprimento para fornecer pelo menos um fármaco e pelo menos uma cera ao barril;

Um molde de saída proporcionado no barril;

Um parafuso de extrusão para preparo de uma mistura amassada fundida do pelo menos um fármaco e da pelo menos uma cera e transporte da mistura para o molde de saída, o parafuso de extrusão estando disposto dentro do barril; e

Um bocal de pulverização capaz de pulverização da mistura amassada fundida do fármaco e cera, o bocal de pulverização sendo diretamente montado sobre o molde de saída.

Item 13: A extrusora para produção de grânulos de matriz de cera contendo

fármaco de acordo com o item 12 ainda tendo uma câmara de formação de grânulo para solidificação da mistura amassada fundida do fármaco e cera descarregada do bocal de pulverização para formar grânulos.

Item 14: Um preparado com liberação sustentada contendo grânulos compreendendo:

(A) cristais de cilostazol; e

(B) éster de ácido graxo de glicerol e/ou éster de ácido graxo de poliglicerol; e

um diâmetro médio de partícula dos grânulos oscila de 40 a 200

10 μm .

Item 15: Um preparado com liberação sustentada de acordo com o item 14 em que o diâmetro médio de partícula dos cristais de cilostazol (A) é de 10 μm ou menos.

Item 16: Um preparado com liberação sustentada de acordo com o item 14 em que (A) os cristais de cilostazol estão presentes em uma proporção de 5 a 60% em peso e (B) o éster de ácido graxo de glicerol e/ou éster de ácido graxo de poliglicerol está/estão presentes em uma proporção de 30 a 95% em peso, baseado na quantidade total dos grânulos no preparado com liberação sustentada.

Item 17: Um preparado com liberação sustentada de acordo com o item 14 ainda compreendendo um derivado de celulose solúvel em água.

Item 18: Um preparado com liberação sustentada de acordo com o item 17 em que o derivado de celulose solúvel em água é hidroxipropil metilcelulose.

Item 19: Um preparado com liberação sustentada de acordo com o item 17 compreendendo 1 a 15% em peso do derivado de celulose solúvel em água baseado na quantidade total do mesmo.

Item 20: Um preparado com liberação sustentada de acordo com o item 18 compreendendo 1 a 15% em peso de hidroxipropil metilcelulose, baseado na quantidade total do mesmo.

Item 21: Um preparado com liberação sustentada de acordo com o item 14 em que os grânulos compreendendo os ingredientes (A) e (B) são grânulos preparados através de solidificação de uma mistura fundida dos ingredientes

(A) e (B).

Item 22: Um preparado com liberação sustentada de acordo com o item 14 em que partículas inertes são aderidas a uma superfície dos grânulos.

5 Item 23: Um preparado com liberação sustentada contendo cilostazol de acordo com o item 22 em que a partícula inerte é pelo menos um membro selecionado do grupo consistindo em talco, ácido silícico anídrico leve, óxidos de titânio e polímeros baseados em celulose.

10 Item 24: Um preparado com liberação sustentada de acordo com o item 14 em que o ingrediente (B) é pelo menos um membro selecionado do grupo consistindo em estearato de glicerol, estearato de poliglicerol, behenato de glicerol e behenato de poliglicerol.

15 Item 25: Um preparado com liberação sustentada de acordo com o item 14 em que o ingrediente (B) é pelo menos um membro selecionado do grupo consistindo em behenato de glicerol, estearato de diglicerol e trigliceril meio-éster de ácido behênico.

Item 26: Um preparado com liberação sustentada de acordo com o item 14 preparado através das etapas (i) e (ii):

20 (i) fornecimento de (A) cilostazol e (B) éster de ácido graxo de glicerol e/ou éster de ácido graxo de poliglicerol a uma extrusora na qual a temperatura de um barril e a temperatura de um molde são ajustadas para serem maiores do que o ponto de fusão do ingrediente (B); e

25 (ii) enquanto se funde e amassa os ingredientes (A) e (B) na extrusora para proporcionar uma mistura amassada fundida dos ingredientes (A) e (B), pulverização da mistura amassada fundida dos ingredientes (A) e (B) em uma atmosfera tendo uma temperatura menor do que o ponto de fusão do ingrediente (B) de um bocal de pulverização diretamente montado sobre um molde fornecido em uma extremidade superior do barril da extrusora, desse modo, transformando a mistura em grânulos.

30 Item 27: Um preparado com liberação sustentada de acordo com o item 26 preparado através de fornecimento de (C) um derivado de celulose solúvel em água além dos ingredientes (A) e (B) na etapa (i).

Item 28: Um preparado com liberação sustentada de acordo com o item 26

preparado através de sujeição adicional dos grânulos obtidos na etapa (ii) à etapa (iii) de aquecimento dos grânulos para 40 a 55°C.

Item 29: Um preparado com liberação sustentada de acordo com o item 26 preparado através de aderência, antes da etapa de aquecimento na etapa (iii), de partículas inertes a uma superfície dos grânulos obtidos na etapa (ii).

EFEITOS DA INVENÇÃO

De acordo com o método de produção e extrusora da invenção, é possível produzir grânulos de matriz de cera contendo fármaco, particularmente grânulos de matriz de cera contendo fármaco tendo um diâmetro médio de partícula de 1 mm ou menos, ao mesmo tempo em que se evita bloqueio de uma tubulação de fornecimento de líquido (conduto) em virtude de recristalização de um fármaco dissolvido ou fundido. Além disso, de acordo com o método de produção e extrusora da invenção, grânulos de matriz de cera contendo fármaco podem ser facilmente produzidos em uma única etapa sem sofrer outra etapa, tal como um processo de pulverização ou semelhante e, assim, também são úteis com relação à aplicação industrial.

É indispensável que os grânulos (isto é, grânulos de matriz de cera) contidos no preparado com liberação sustentada da invenção (1) compreendam cristais de cilostazol (cujo diâmetro médio de partícula é, de preferência, de 10 μm ou menos), (2) contenham éster de ácido graxo de glicerol e/ou éster de ácido graxo de poliglicerol como um material de base de matriz de cera e (3) tenham um diâmetro médio de partícula de 40 a 200 μm para os grânulos de matriz de cera. O preparado com liberação sustentada da invenção assim feito pode conferir uma excelente propriedade de liberação sustentada ao cilostazol, o qual é um fármaco de baixa solubilidade, e pode reduzir diferenças na liberação de cilostazol e alterações na concentração no sangue entre administração enquanto em jejum e administração após ingestão de alimento. Consequentemente, o preparado com liberação sustentada da invenção pode exibir mais eficazmente os efeitos de fármaco do cilostazol e ser úteis como um preparado farmacêutico.

Além disso, o preparado com liberação sustentada da invenção pode ser conferido com alta biodisponibilidade, ao mesmo tempo em que

mantém uma propriedade de liberação sustentada através da adição de um derivado de celulose solúvel em água, particularmente hidroxipropil metilcelulose e, portanto, tem eficácia clínica extremamente alta.

MELHOR MODO PARA REALIZAÇÃO DA INVENÇÃO

5 Na invenção, uma matriz de cera contendo fármaco se refere a uma composição na qual um fármaco está incrustado em uma cera de fase contínua enquanto é dissolvido ou disperso e "preparado com liberação sustentada" se refere a um preparado mostrando propriedades de liberação sustentada do fármaco contido no mesmo quando oralmente administrado. Aqui
10 depois, a invenção será descrita em detalhes.

1. Método para produção de grânulos de matriz de cera

Extrusora

O método de produção da invenção é conduzido usando uma extrusora tendo um bocal de pulverização montado sobre um molde de saída proporcionado na extremidade superior de um barril.
15

Vários aspectos de uma extrusora usada de preferência no método de produção da invenção (isto é, uma extrusora para produção de grânulos de matriz de cera) serão descritos.

A extrusora tem um barril (cilindro) com um elemento de controle de temperatura. Não há limitação sobre o elemento de controle de temperatura, na medida em que a temperatura de uma cera a ser fornecida ao barril seja elevada acima de seu ponto de fusão. É preferível que o elemento de controle de temperatura ainda tenha uma função de resfriamento. Com a função de resfriamento, a temperatura dentro do barril pode ser controlada
20 mais apropriadamente. Uma camisa de barril capaz de aquecimento e/ou resfriamento pode ser mencionada como um exemplo específico de tal meio de controle de temperatura.
25

No barril da extrusora, um orifício de suporte para fornecimento de materiais de iniciação é proporcionado no lado a montante e um molde de saída para descarte de uma mistura amassada fundida dos materiais de iniciação é proporcionado no lado a jusante.
30

O barril da extrusora tem, em seu interior, um parafuso de extru-

são para preparo de uma mistura amassada fundida dos materiais de iniciação fornecidos do orifício de fornecimento e transporte da mistura amassada fundida dos materiais de iniciação para o molde de saída. Não há limitação quanto ao número de parafusos de extrusão e um parafuso de extrusão de um tipo único parafuso, um tipo com parafuso duplo ou um tipo com múltiplos parafusos ou mais parafusos pode ser usado, de preferência um tipo com parafuso duplo.

A forma dos parafusos não está limitada, na medida em que os materiais de iniciação fornecidos do orifício de fornecimento possam ser transformados em uma mistura amassada fundida e, ainda, a mistura amassada fundida dos materiais de iniciação possa ser transportada. Por exemplo, parafusos condutores, parafusos de amassamento, parafusos de mistura ou o uso combinado dos mesmos podem ser mencionados.

O molde de saída da extrusora tem um bocal de pulverização de uma maneira tal que a mistura amassada fundida dos materiais de iniciação que tenha sido transportada para o molde de saída com um parafuso é pulverizada e descarregada na saída.

O bocal de pulverização não está limitado quanto à sua maneira de pulverização e um bocal de pulverização, bocal para dois fluidos ou bocal para múltiplos fluidos tendo pelo menos dois fluidos pode ser usado. Não há limitação sobre a forma do orifício de descarte do bocal de pulverização, na medida em que a mistura amassada fundida dos materiais de iniciação possa ser pulverizada e descarregada e um formato redondo possa ser mencionado como um exemplo preferível. Quando o orifício de descarga tem um formato redondo, o diâmetro interno é, por exemplo, de 0,1 a 20 mm, de preferência 0,2 a 15 mm e, mais preferivelmente, 0,2 a 10 mm.

É preferível que a extrusora tenha um elemento de aquecimento para aquecimento do ar de pulverização (o ar usado para pulverização de mistura amassada fundida dos materiais de iniciação) a ser fornecido ao bocal de pulverização.

Além disso, é preferível que a extrusora ainda tenha uma câmara de formação de grânulo na qual a mistura amassada fundida dos materi-

ais de iniciação pulverizada do bocal de pulverização é solidificada e transformada em grânulos. Não há limitação sobre a maneira de proporcionar a câmara de formação de grânulo à extrusora, na medida em que a mistura amassada fundida dos materiais de iniciação possa ser descarregada na câmara de formação de grânulo do orifício de descarga do bocal de pulverização. Por exemplo, a câmara de formação de grânulo pode ser proporcionada de uma maneira tal que o orifício de descarga do bocal de pulverização é inserido em e preso à câmara de formação de grânulo. Não há limitação quanto à forma da câmara de formação de grânulo, na medida em que a mistura amassada fundida dos materiais de iniciação seja solidificada e transformada em grânulos na câmara. Por exemplo, a câmara de formação de grânulos pode ser configurada de modo que a mistura amassada fundida dos materiais de iniciação seja pulverizada do bocal de pulverização em uma atmosfera na câmara. A temperatura dentro da câmara pode ser controlada por um líquido, tal como nitrogênio líquido, que é mantido dentro da câmara. A câmara de formação de grânulo é também equipada com um coletor de grânulo de matriz de cera para coleta de grânulos de matriz de cera formados dentro da câmara. A câmara de formação de grânulo tem, de preferência, um elemento de controle de temperatura para controle da temperatura atmosférica da mistura amassada fundida dos materiais de iniciação a serem pulverizados na câmara e, de preferência, tem um elemento de exaustão de ar para exaustão do ar de pulverização introduzido na câmara. O elemento de exaustão de ar pode ter um coletor de grânulo de matriz de cera para coleta de quaisquer grânulos de matriz de cera que restam no ar de exaustão.

Aqui depois, exemplos preferidos da extrusora serão descritos com referencia aos desenhos.

A extrusora mostrada na figura 1 tem um barril 1 equipado com quatro camisas de barril 1a capazes de controlar a temperatura como um elemento de controle de temperatura. As camisas de barril são designadas pelos numerais de referência de 1a-1, 1a-2, 1a-3 e 1a-4, conforme visualizado do lado a montante. O barril 1 tem um orifício de suporte 2 para fornecimento de materiais de iniciação ao lado a montante e tem um molde de saí-

da 3 no lado a jusante. O barril 1 tem um parafuso 4 para transporte de materiais de iniciação fornecidos de um orifício de suporte 2 para ao molde de saída 3 enquanto os materiais de iniciação são fundidos e amassados. O parafuso 4 é configurado para ser acionado por um motor 4a. O molde de saída 3 é equipado com um bocal de pulverização 5 tendo um elemento de aquecimento 5a para aquecimento do ar de pulverização e um orifício de descarga 5b para descarga da mistura amassada fundida dos materiais de iniciação.

A figura 2 mostra um exemplo de uma extrusora tendo uma câmara de formação de grânulo 6 configurada de modo que a mistura amassada fundida dos materiais de iniciação seja pulverizada em uma atmosfera gasosa do bocal de pulverização. Na figura 2, por conveniência, a extrusora e a câmara de formação de grânulo 6 não são mostrados em proporções reais. Na extrusora da figura 2, a câmara de formação de grânulo 6 é proporcionada de uma maneira tal que o orifício de descarga 5b do bocal de pulverização 5 é integrado dentro da câmara de formação de grânulo 6. A câmara de formação de grânulo 6 tem, no fundo, um coletor de grânulo de matriz de cera 6a para coleta de grânulos de matriz de cera que caem por gravidade e se acumulam no fundo. A câmara de formação de grânulo 6 tem um elemento de exaustão 7 no lado oposto ao orifício de descarga 5b do bocal de pulverização 5 e, assim, o ar de pulverização a ser fornecido à câmara pode ser esgotado. O elemento de exaustão 7 tem um ventilador de exaustão 7a e um coletor 7b para coleta dos grânulos de matriz de cera no ar de exaustão. Assim, o ar na câmara de formação de grânulo 6 pode ser esgotado e grânulos de matriz de cera que restam no ar esgotado podem ser coletados.

Fornecimento e Fusão-e-amassamento do Material de Iniciação

De acordo com o método da invenção, uma dada quantidade de materiais de iniciação é fornecida à extrusora e os materiais de iniciação são fundidos e amassados. Os materiais de iniciação fornecidos à extrusora incluem ingredientes a estarem contidos nos grânulos de matriz de cera contendo fármaco a serem produzidos e pelo menos um fármaco e pelo menos

uma cera podem ser mencionados como exemplos específicos. Os grânulos de matriz de cera contendo fármaco produzidos pela invenção podem conter outros aditivos além do fármaco e da cera. Quando outros aditivos são adicionados, eles são fornecidos à extrusora junto com o fármaco e a cera como material de iniciação.

A temperatura do barril e molde no momento em que os materiais de iniciação são fundidos e amassados pela extrusora é maior do que o ponto de fusão da cera a ser adicionada, de preferência maior em 5 a 200°C e, mais preferivelmente, maior em 10 a 200°C do que o ponto de fusão da cera a ser adicionada. A temperatura do barril e do molde deve ser ajustada de uma maneira tal a não afetar adversamente a estabilidade do fármaco, cera e outros aditivos a serem adicionados. A temperatura do barril é, de preferência, ajustada de uma maneira tal que a temperatura no lado a jusante está na faixa acima mencionada através de aumento gradual da temperatura do lado a montante (o lado do orifício de suporte) ao lado a jusante (o lado do molde de saída).

O período de tempo durante o qual os materiais de iniciação fornecidos permanecem no barril, a taxa de rotação do parafuso e a taxa de fornecimento de material de iniciação são determinados de uma maneira tal que a mistura amassada fundida dos materiais de iniciação é formada pelo menos no molde de saída da extrusora.

Pulverização da Mistura Amassada Fundida dos Materiais de Iniciação e Formação de Grânulos

Embora os materiais de iniciação (fármaco, cera e, conforme requerido, outros aditivos) possam ser fundidos e amassados sob as condições descritas acima, a mistura amassada fundida dos materiais de iniciação é pulverizada e descartada do bocal de pulverização, o qual é montado sobre o molde da extrusora, em uma atmosfera tendo uma temperatura que é menor do que o ponto de fusão da cera. A taxa de descarga na qual a mistura amassada fundida dos materiais de iniciação é descarregada do bocal de pulverização em uma atmosfera tendo a temperatura acima mencionada é determinada em vista do diâmetro de partícula dos grânulos de matriz de

cera contendo fármaco finais, da viscosidade da mistura amassada fundida dos materiais de iniciação, da forma do bocal de pulverização, do diâmetro de abertura do orifício de descarga do bocal de pulverização e, no caso de um bocal para múltiplos fluidos tendo pelo menos dois fluidos, da quantidade de ar de pulverização, etc.

Por exemplo, a taxa de descarga da mistura amassada fundida dos materiais de iniciação da extrusora é usualmente de 0,1 a 1000 kg por hora, de preferência 0,5 a 700 kg por hora e, mais preferivelmente, 1 a 400 kg por hora, por orifício de descarga de um molde normal. Com a taxa de descarga acima mencionada, grânulos de matriz de cera contendo fármaco tendo um diâmetro de partícula na faixa mencionada depois podem ser produzidos. Quando a quantidade de ar de pulverização e o diâmetro de abertura do bocal são os mesmos, há uma tendência para que uma maior taxa de descarga resulte em um maior diâmetro de partícula e que uma menor taxa de descarga resulte em um menor diâmetro de partícula. Quando o ar de pulverização não é usado, há uma tendência de que uma maior taxa de descarga resulte em um menor diâmetro de partícula e que uma menor taxa de descarga resulte em um maior diâmetro de partícula.

A temperatura do ar usado para pulverização da mistura amassada fundida dos materiais de iniciação não está limitada. Por exemplo, no caso de um bocal de pulverização para múltiplos fluidos em pelo menos dois fluidos, a temperatura do ar de pulverização está próxima ou maior do que o ponto de fusão da cera a ser adicionada, de preferência cerca de -10 a $+300^{\circ}\text{C}$ do mesmo, mais preferivelmente cerca de -10 a $+250^{\circ}\text{C}$ do mesmo e, ainda mais preferivelmente cerca de $\pm 0^{\circ}\text{C}$ a $+200^{\circ}\text{C}$ do mesmo.

A mistura amassada fundida dos materiais de iniciação descarregados em uma atmosfera tendo uma temperatura menor do que o ponto de fusão da cera sob as condições descritas acima é esfriada em tal atmosfera para formar grânulos esféricos. A temperatura da atmosfera na qual a mistura amassada fundida dos materiais de iniciação é descarregada pode ser menor do que o ponto de fusão da cera e pode ser determinada do modo que a mistura amassada fundida dos materiais de iniciação é solidificada e,

por exemplo, temperaturas de -196 a 50°C e, de preferência, -196 a 40°C , podem ser mencionadas. Uma atmosfera cuja temperatura está na faixa acima mencionada pode ser preparada através de um elemento de controle de temperatura normal ou pode ser produzida usando nitrogênio líquido.

- 5 Uma modalidade preferida é um método para pulverização da mistura amassada fundida dos materiais de iniciação em uma atmosfera gasosa tendo uma temperatura menor do que o ponto de fusão da cera.

Grânulos de matriz de cera contendo fármaco tendo um determinado diâmetro de partícula são produzidos descarregando a mistura amassada fundida dos materiais de iniciação em uma atmosfera cuja temperatura é menor do que o ponto de fusão da cera e, então, resfriamento da substância descarregada sob as condições descritas acima. De acordo com o método de produção da invenção, grânulos de matriz de cera contendo fármaco tendo um diâmetro médio de partícula de $1,5$ mm ou menos, de preferência $0,01$ a $1,5$ mm, mais preferivelmente $0,02$ a $1,0$ mm e, ainda mais preferivelmente, $0,03$ a $0,9$ mm, podem ser produzidos. No método de produção da invenção, o diâmetro médio de partícula dos grânulos de matriz de cera contendo fármaco pode ser ajustado através de ajuste apropriado do tipo e quantidade de materiais de iniciação a serem usados, da taxa de descarga da mistura amassada fundida dos materiais de iniciação, da quantidade de ar de pulverização, etc. Na presente especificação, o diâmetro médio de partícula se refere a um diâmetro cumulativo de 50% e, mais especificamente, se refere a um diâmetro de partícula quando um volume integrado de $0\text{ }\mu\text{m}$ atinge 50% em uma distribuição de tamanho de partícula. O diâmetro cumulativo é determinado por um analisador de distribuição de tamanho de partícula utilizando dispersão por difração a laser.

Técnicas anteriores tinham um problema com bloqueio da tubulação em virtude da recristalização do fármaco dissolvido ou fundido no interior de uma tubulação, uma porção de conexão de tubulação ou uma porção do atomizador. Os problemas da técnica anterior podem ser resolvidos através do método de produção da invenção. Portanto, o método da invenção é útil para a produção de grânulos de matriz de cera contendo fármaco esféri-

cos contendo grânulos de matriz de cera tendo um diâmetro médio de partícula na faixa acima mencionada.

Formação de Cristais de Fármaco em Grânulos de Matriz de Cera

5 Através de formação de cristais de um fármaco que não está completamente formado em cristais nos grânulos de matriz de cera, o fármaco pode ser conferido com uma propriedade de controle de liberação estável.

10 Para precipitar cristais de fármaco tendo um diâmetro de partícula de cristal desejado, os grânulos de matriz de cera contendo fármaco obtidos acima podem ser armazenados em temperaturas normais ou aquecidos. Do ponto de vista de precipitação de cristais de fármaco desejados em um curto tempo, o aquecimento de grânulos de matriz de cera é preferível.

15 É preferível aderir, antes de tratamento térmico, uma quantidade predeterminada de partículas inertes antes descritas à superfície de grânulos de matriz de cera contendo fármaco. Aderindo as partículas inertes conforme mencionado acima, a coagulação de grânulos de matriz de cera pode ser impedida e a eficiência de produção pode ser melhorada. Partículas inertes são facilmente aderidas aos grânulos de matriz de cera acima mencionados através de mistura de partículas inertes com os grânulos de matriz de cera.

20 Não há limitação quanto às condições de tratamento térmico acima descritas. A temperatura de aquecimento geralmente não é menor do que a temperatura ambiente e não mais do que o ponto de fusão da cera, de preferência 40 a 55°C e, mais preferivelmente, 45 a 54°C. O período de tratamento térmico varia de acordo com a temperatura do tratamento térmico e, 25 usualmente, é de 1 minuto a 24 horas, de preferência 5 minutos a 20 horas e, mais preferivelmente, 10 minutos a 15 horas.

A formação acima descrita de cristais de fármaco nos grânulos de matriz de cera é eficaz especialmente quando cilostazol é usado como o fármaco.

30 Fármaco

Não há limitação quando aos fármacos médicos utilizáveis no método de produção da invenção, na medida em que eles sejam farmacolo-

gicamente aceitáveis e tenham uma ação farmacológica. Aqueles que são solúveis em água, solúveis em gordura e insolúveis em água podem ser usados. Mencionado como um exemplo de tais fármacos médicos é o fármaco médico comum a ser adicionado em vários preparados farmacêuticos, tais como antagonistas do receptor de angiotensina II (ARB), agentes digestivos, nutrientes, óleos nutrientes, analgésicos baseados em opioide, antagonistas de cálcio (Ca), remédios para bexiga superativa, agentes de dissolução de queratina, cardiotônicos, relaxantes musculares, agentes antineoplásicos, agentes antivirais, fármacos antiinflamatórios, agentes antibacterianos, fármacos antianginais, antihelmínticos, fármacos antidepressivos, fármacos para o tratamento de esquizofrenia, fármacos antiepilépticos, fármacos antiarrítmicos, fármacos analgésicos, agentes antifúngicos, anticoagulantes, agentes antidiabéticos, fármacos antigota, antihipertensivos, agentes antiincontinência urinária, fármacos antimalária, agentes antiemese, agentes antimuscarínicos, agentes antiparkinson, antihistaminas, antiadiposítivos, fármacos antiansiedade, fármacos antiarrítmicos, agente antihipertrofia benigna de próstata, analépticos, remédios para osteoporose, corticosteroide, antagonistas do receptor de CCR V (inibidor da entrada de HIV), moduladores lipídicos, anticonvulsivos, agentes para tratamento de disfunção erétil, imunossuppressores, antiprotozoários, agentes antitiroide, inibidores de Cox-2, hipnóticos, relaxantes musculares, hormônio sexual, sedativos, intensificador de reconhecimento, agentes para o tratamento de disúria, β bloqueadores, ácidos graxos essenciais, ácidos graxos não essenciais, inibidores de protease, antibióticos de macrolídeo, diuréticos, antagonistas de leucotrieno, etc. Na invenção, fármacos médicos podem ser usados sozinhos ou em combinação de dois ou mais.

Exemplos específicos dos fármacos médicos utilizáveis na invenção incluem acetretina, albendazol, albuterol, aminoglutetimida, amiodarona, amlodipina, anfetamina, amfotericina B, atorvastatina, atovaquona, azitromicina, baclofen, beclometasona, benazeprila, benzonatata, betametason, bicalutamida, budesonida, bupropion, busulfan, butenafina, calcifediol, calcipotrieno, calcitriol, camptotecina, candesartan, capsaicina, carbamazepina,

caroteno, celecoxib, cerivastatina, cetirizina, clorfeniramina, colecalciferol, cilostazol, cimetidina, cinarizina, ciprofloxacina, cisaprida, claritromicina, clemastina, clomifeno, clomipramina, clopidogrel, codeína, coenzima Q10, ciclobenzaprina, ciclosporina, danazol, dantroleno, dexiclorfeniramina, diclofenac, dicumarol, digoxina, dehidroepiandrosterona, dihidroergotamina, dihidrotaquisterol, diritromicina, donepezila, efavirenz, eprosartan, ergocalciferol, ergotamina, fonte de aminoácido essencial, etodolac, etoposídeo, famotidina, fenofibrato, fentanila, fexofenadina, finasterida, fluconazol, flurbiprofen, fluvastatina, fosfenitoína, fiovatriptan, futazolidona, gabapentina, gemfibrozila, glibenclamida, glipizida, gliburida, glimepirida, griseofulvina, halofantrina, ibuprofen, irbesartan, irinotecan, dinitratos de isosorbeto, isotretinoína, itraconazol, ivermectina, cetoconazol, cetorolac, lamotrigina, lansoprazol, leflunomida, lisinopril, loperamida, loratadina, lovastatina, L-tiroxina, luteína, licopeno, medroxiprogesterona, mifepristona, mefloquina, acetato de megesterol, metadona, metoxsalen, metronidazol, miconazol, midazolam, miglitol, minoxidila, mitoxantrona, montelukast, nabumetona, nalbufina, nelfinavir, nifedipina, nisoldipina, nilutanida, nitrofurantoína, nizatidina, omeprazol, oprelvekin, estradiol, oxaprozina, paclitaxel, paracalcitol, paroxetina, pentazocina, pioglitazona, pizotifen, pravastatina, prednisolona, probucol, progesterona, pseudoefedreno, piridostigmina, rabeprazol, raloxifeno, rofecoxib, repaglinida, rifabutina, rifapentina, rimexolona, ritanovir, rizatriptan, rosiglitazona, saquinavir, sertralina, sibutramina, citrato de sildenafil, simvastatina, sirolimus, espironolactona, sumatriptan, tacrina, tacrolimus, tomoxifeno, tamsulosina, targretina, tazaroteno, telmisartan, teniposídeo, terbinafina, terazosina, tetra-hidrocanabinol, tiagabina, ticlopidina, tirofiban, tizanidina, topiramato, topotecan, toremifeno, tramadol, tretinoína, troglitazona, trovafloxacina, ubidecarenona, valsartan, venlafaxina, verteporfina, vigabatrina, vitamina A, vitamina D, vitamina E, vitamina K, zafirlucast, zileuton, zolmitriptan, zolpidem, zopiclona, acarbose, aciclovir, acetilcisteína, cloreto de acetilcolina, alatrofloxacina, alendronato, alglucerase, cloridrato de amantadina, ambenônio, amifostina, cloridrato de amilorida, ácido aminocaproico, anfotericina B, aprotinina, asparaginase, atenolol, besilato de atracúrio, atropina, azitromicina, az-

treonam, vacina BCG, bacitracina, becalermina, beladona, cloridrato de be-
 pridila, sulfato de bleomicina, calcitonina humana, calcitonina de salmão,
 carboplatina, capecitabina, sulfato de capreomicina, nafato de cefamandola,
 cefazolin sódico, dihidrocloreto de cefepima, cefixima, cefonicid sódico, ce-
 5 foperazona, cefotetan dissódico, cefotaxima, cefoxitina sódica, ceftizoxima,
 ceftriaxona, cefuroxima axetila, cefalexina, cefapirina sódica, vacina do cóle-
 ra, cidofovir, cisplatina, cladribina, brometo de clidínio, clindamicina, deriva-
 dos de clindamicina, ciprofloxacina, clodronato, colistimetato sódico, sulfato
 de colistina, corticotropina, cosintropina, cromolina sódica, citarabina, dalte-
 10 parina sódica, danaparoid, deferoxamina, denileucina diftotox, desmopressi-
 na, diatrizoato de meglumina, diatrizoato sódico, diciclomina, didanosina,
 diritromicina, cloridrato de dopamina, desoxirribonuclease α , cloreto de do-
 xacúrio, doxorubicina, etidronato dissódico, enalaprilat, encefalina, enoxaci-
 na, enoxaparina sódica, efedrina, epinefrina, eritromicina, cloridrato de es-
 15 molol, famciclovir, fludarabina, fluoxetina, oscarnet sódico, ganciclovir, gen-
 tamicina, glucagon, glicopirrolato, gonadorelina, sulfato de indinavir, vacinas
 do vírus da influenza, brometo de ipratrópio, ifosfamida, lamivudina, leucovo-
 rina de cálcio, acetato de leuprolida, levofloxacina, lincomicina, derivados de
 lincomicina, lobucavir, lomefloxacina, loracarbef, brometo de mepenzolato,
 20 mesalamina, metenamina, metotrexato, metescopolamina, cloridrato de met-
 formina, metoprolol, mezlocilina sódica, cloreto de mivacúrio, nedocromil só-
 dico, brometo de neostigmina, metil-sulfato de neostigmina, neurontina, nor-
 floxacina, acetato de octreotídeo, ofloxacina, olpadronato, oxitocina, pami-
 dronato dissódico, brometo de pancuarônio, paroxetina, perfloxacina, isetio-
 25 nato de pentamidina, pentostatina, pentoxifilina, penciclovir, pentagastrina,
 mesilato de fentolamina, fenilalanina, salicilato de fisostigmina, vacina contra
 prosa, piperacilina sódica, sulfato de polimixina B, cloreto de pralidoxima,
 pramlintida, pregabalina, propafenona, brometo de propantelina, brometo
 piridostigmina, vacina contra raiva, risedronato, ribavirina, cloridrato de rimantadina,
 30 xinafoato de salmeterol, sincalida, solatol, somatostatina, esparfloxacina,
 espectinomicina, estavudina, estreptoquinase, estreptozocina, cloreto de
 suxametônio, cloridrato de tacrina, sulfato de terbutalina, tiopeta, ticarcilina,

tiludronato, timolol, trandolapril, gluconato de trimetrexato, trospectinomicina, trovafloxacin, cloreto de tubocurarina, ureia, uroquinase, vancomicina, valaciclovir, valsartan, vasopressina, derivados de vasopressina, brometo de vecuronio, vinblastina, vincristina, vinorelbina, Vitamina B12, warfarina sódica, zalcitabina, zanamivir, zolandrato, zidovudina, teofilina, grepafloxacin, carteolol, procaterol, rebamipida, aripiprazol, tolvaptan, acetaminofen, cetoprofen, naproxen, piroxicam, fenitoína, verapamila, sais farmacologicamente aceitáveis dos mesmos, isômeros dos mesmos, derivados dos mesmos, etc.

Uma vez que grânulos de matriz de cera contendo fármaco podem ser conferidos com propriedade de liberação sustentada, fármacos que requerem uma propriedade de liberação sustentada são preferíveis na invenção. De tal ponto de vista, preferíveis como fármacos para uso na invenção são teofilina, cilostazol, cetoprofen, naproxen, diclofenac, itraconazol, piroxicam, fenitoína, verapamila, probucol, tolvaptan. Dentre esses, teofilina, cilostazol, probucol e tolvaptan são mais preferíveis.

Mesmo no caso de uso de um fármaco cujos cristais são prováveis de se precipitar, a invenção torna possível produzir grânulos de matriz de cera contendo fármaco ao mesmo tempo em que evita a precipitação dos cristais de fármaco quando o ingrediente de base (cera) é dissolvido ou fundido. Considerando esse efeito da invenção, fármacos cujos cristais são prováveis de se precipitar quando o ingrediente de base (cera) é fundido (por exemplo, fármacos cujo ponto de fusão é cerca de 100 a cerca de 200°C) podem ser mencionados como exemplos preferíveis de um fármaco para uso na invenção. Um de tais exemplos é cilostazol.

O teor de fármaco nos grânulos de matriz de cera contendo fármaco produzidos de acordo com a invenção difere de acordo com o tipo e ação do fármaco usado e o sexo e idade da pessoa tratada, etc. Por exemplo, o teor é de 0,001 a 90% em peso, de preferência 0,05 a 95% em peso e, mais preferivelmente, 0,1 a 90% em peso, baseado no total dos grânulos de matriz de cera.

Cera

Não há limitação quanto ao material de base da matriz de cera a

ser usado no método de produção da invenção, na medida em que ele seja farmacologicamente aceitável e não esteja em uma forma sólida em temperatura normal (30°C). Por exemplo, ceras de gordura animal, ceras de gordura vegetal, ceras sintéticas ou ceras semi-sintéticas cujo ponto de fusão oscila de 40 a 120°C e, de preferência, de 40 a 90°C, podem ser usadas. O ponto de fusão é determinado de acordo com os "procedimentos de teste gerais descritos na Farmacopeia Japonesa, 14ª Edição; 14. Determinação do Ponto de Congelamento".

Exemplos específicos de ceras incluem parafina, cera microcristalina, ceresina, cera do Japão, manteiga de cacau, cera de carnaúba, cera de abelha, cetanol, álcool estearílico, ácido mirístico, ácido palmítico, ácido esteárico, éster de ácido graxo de glicerina, éster de ácido graxo de poliglicerina, éster de ácido graxo de sorbitano, óleo hidrogenado, etc.

Ésteres de ácido graxo de glicerina são monoésteres, diésteres e triésteres de glicerina e vários ácidos graxos. Mencionados como ácidos graxos de tais éster de ácido graxo de glicerina são C₆₋₂₂ ácidos graxos. Exemplos de tais ácidos graxos incluem ácidos esteáricos, ácidos beênicos, ácidos palmíticos, ácidos oléicos, ácidos linoleicos, ácidos linolênicos, ácidos mirísticos, ácidos láuricos, ácidos ricinoleicos, ácidos caprílicos, ácidos cápricos, etc. Exemplos de ésteres de ácidos graxos de glicerol incluem monoestearato de glicerina, diestearato de glicerol, triestearato de glicerol, mono-beenato de glicerol, dibeenato de glicerol, tribeenato de glicerol, monobeenato de monoestearato de glicerol, etc.

Ésteres de ácido graxo de poliglicerol se refere a ésteres nos quais um ou mais ácidos graxos são ligados ao poliglicerol nos quais dois ou mais gliceróis são polimerizados. Tais ésteres de ácido graxo de poliglicerol incluem ésteres totais de poliglicerol de ácido graxo nos quais o ácido graxo está ligado via uma ligação de éster a todos os grupos hidroxila do poliglicerol, meio-ésteres de poliglicerol de ácido graxo nos quais o ácido graxo está ligado via uma ligação de éster à metade dos grupos hidroxila do poliglicerol e semelhantes. O "meio-éster de ácido graxo de poliglicerol" se refere a um éster de ácido graxo de poliglicerol ou uma mistura dos mesmos no qual o

número médio (N_E) de grupos hidroxila no poliglicerol é cerca de metade do número (N) de grupos hidroxila presentes no poliglicerol não-esterificado. Tais meio-ésteres de poliglicerol de ácido graxo têm $0,3 \leq N_E/N \leq 0,7$ e, de preferência, $0,35 \leq N_E/N \leq 0,65$. Por exemplo, um meio-éster de triglicerol de ácido behênico significa um éster no qual 2 ou 3 ácidos beênicos são éster-

5 ligados a um triglicerol tendo 5 grupos hidroxila, o triglicerol sendo 3 moléculas de glicerol condensados de maneira desidratante ou uma mistura dos mesmos, isto é, triglicerol (di ou tri) éster de ácido behênico.

Ácidos graxos de ésteres de ácido graxo de poliglicerol são, por

10 exemplo, C_{6-22} ácidos graxos e exemplos específicos de tais ácidos graxos são os mesmos conforme com os ácidos graxos acima mencionados de ésteres de ácido graxo de glicerol. Exemplos específicos de ésteres de ácido graxo de poliglicerol incluem mono- ou diestearato de diglicerol; mono- ou dipalmitato de diglicerol; mono ou dilaurato de diglicerol; mono- ou dioleato

15 de diglicerol; mono- ou dilinolato de diglicerol; mono- ou dicaprilato de diglicerol; mono- ou dibehenato de diglicerol; mono-, di, tri-, tetra- ou pentaestearato de triglicerol; mono-, di, tri-, tetra- ou pentapalmitato de triglicerol; mono-, di, tri-, tetra- ou pentalaurato de triglicerol; mono-, di, tri-, tetra- ou pentaoleato de triglicerol; mono-, di, tri-, tetra- ou pentalinolato de triglicerol; mono-,

20 di, tri-, tetra- ou pentacaprilato de triglicerol; mono-, di, tri-, tetra- ou pentabehenato de triglicerol; mono-, di, tri-, tetra-, pentaou hexaestearato de tetraglicerol; mono-, di, tri-, tetra-, pentaou hexapalmitato de tetraglicerol; mono-, di, tri-, tetra-, pentaou hexalaurato de tetraglicerol; mono-, di, tri-, tetra-, pentaou hexaoleato de tetraglicerol; mono-, di, tri-, tetra-, pentaou hexalinolato de tetraglicerol; mono-, di, tri-, tetra-, pentaou hexacaprilato de tetraglicerol; mono-, di, tri-, tetra-, pentaou hexabehenato de tetraglicerol; mono-, di, tri-, tetra-, penta-, hexaou pentaestearato de pentaglicerol; mono-, di, tri-, tetra-, pentaou hexapalmitato de pentaglicerol; mono-, di, tri-, tetra-, pentaou hexalaurato de pentaglicerol; mono-, di, tri-, tetra-, pentaou hexaoleato de pentaglicerol; mono-, di, tri-, tetra-, pentaou hexalinolato de pentaglicerol; mono-,

30 di, tri-, tetra-, pentaou hexacaprilato de pentaglicerol; mono-, di, tri-, tetra-, pentaou hexabehenato de pentaglicerol; mono-, di, tri-, tetra-, penta-, hexaou

heptaestearato de hexaglicerol; mono-, di, tri-, tetra-, penta-, hexaou heptapalmitato de hexaglicerol; mono-, di, tri-, tetra-, penta-, hexaou heptalaurato de hexaglicerol; mono-, di, tri-, tetra-, penta-, hexaou heptaoleato de hexaglicerol; mono-, di, tri-, tetra-, penta-, hexaou heptalinolato de hexaglicerol; mono-, di, tri-, tetra-, penta-, hexaou heptacaprilato de hexaglicerol; mono-, di, tri-, tetra-, penta-, hexaou heptabehenato de hexaglicerol; mono-, di, tri-, tetra-, penta-, hexa-, heptaou octaestearato de heptaglicerol; mono-, di, tri-, tetra-, penta-, hexa-, heptaou octapalmitato de heptaglicerol; mono-, di, tri-, tetra-, penta-, hexa-, heptaou octalaurato de heptaglicerol; mono-, di, tri-, tetra-, penta-, hexa-, heptaou octaoleato de heptaglicerol; mono-, di, tri-, tetra-, penta-, hexa-, heptaou octalinolato de heptaglicerol; mono-, di, tri-, tetra-, penta-, hexa-, heptaou octacaprilato de heptaglicerol; mono-, di, tri-, tetra-, penta-, hexa-, heptaou octabehenato de heptaglicerol; mono-, di, tri-, tetra-, penta-, hexa-, hepta-, octa-, nona-, deca- ou undecaestearato de decaglicerol; mono-, di, tri-, tetra-, penta-, hexa-, hepta-, octa-, nona-, deca- ou undecapalmitato de decaglicerol; mono-, di, tri-, tetra-, penta-, hexa-, hepta-, octa-, nona-, deca- ou undecalaurato de decaglicerol; mono-, di, tri-, tetra-, penta-, hexa-, hepta-, octa-, nona-, deca- ou undecaoleato de decaglicerol; mono-, di, tri-, tetra-, penta-, hexa-, hepta-, octa-, nona-, deca- ou undecalinoleato de decaglicerol; mono-, di, tri-, tetra-, penta-, hexa-, hepta-, octa-, nona-, deca- ou undecacaprilato de decaglicerol; mono-, di, tri-, tetra-, penta-, hexa-, hepta-, octa-, nona-, deca- ou undecabehenato de decaglicerol, etc. Além desses, éster de ácido graxo de poliglicerol compreendendo ésteres de poliglicerol e dois ou mais ácidos graxos de ácido esteárico, ácido behênico, ácido palmítico, ácido oleico, ácido linoleico, ácido linolênico, ácido mirístico, ácido láurico, ácido ricinoleico, ácido caprílico e ácido cáprico.

Éster de ácido graxo de ácido orgânico de glicerol se refere a ésteres nos quais ácido(s) orgânico(s) e ácido(s) graxo(s) são ligados ao glicerol. C₆₋₂₂ ácidos graxos são exemplos de ácidos graxos de tais éster de ácido graxo de ácido orgânico de glicerol. Exemplos específicos de tais ácidos graxos são os mesmos conforme com os ácidos graxos acima mencionados de éster de ácido graxo de glicerol. Exemplos específicos de éster de

ácido graxo de ácido orgânico de glicerol são éster de ácido graxo de ácido cítrico de glicerol, éster de ácido graxo de ácido acético de glicerol, éster de ácido graxo de ácido láctico de glicerol, éster de ácido graxo de ácido succínico de glicerol, éster de ácido graxo de ácido fumárico de glicerol, éster de ácido graxo de ácido tartárico de diacetil glicerol, éster de ácido graxo de ácido cítrico de poliglicerol, éster de ácido graxo de ácido acético de poliglicerol, éster de ácido graxo de ácido láctico de poliglicerol, éster de ácido graxo de ácido succínico de poliglicerol, éster de ácido graxo de ácido fumárico de poliglicerol, éster de ácido graxo de ácido tartárico de poliglicerol, éster de ácido graxo de ácido tartárico de diacetil poliglicerol, etc.

C₆₋₂₂ ácidos graxos são exemplos de ácidos graxos de éster de ácido graxo de sorbitano. Exemplos específicos de tais ácidos graxos são os mesmos conforme com os ácidos graxos acima mencionados de éster de ácido graxo de glicerol. Exemplos específicos de éster de ácido graxo de sorbitano são laurato de sorbitano, palmitato de sorbitano, oleato de sorbitano, estearato de sorbitano, etc.

C₆₋₂₂ ácidos graxos são exemplos de ácidos graxos de éster de ácido graxo de propileno glicol. Exemplos específicos de tais ácidos graxos são os mesmos com os ácidos graxos acima mencionados de éster de ácido graxo de glicerol. Exemplos específicos de éster de ácido graxo de propileno glicol são miristato de propileno glicol, estearato de propileno glicol, laurato de propileno glicol, oleato de propileno glicol, caprilato de propileno glicol, etc. Além desses, éster de ácido graxo de propileno glicol nos quais dois ou mais ácidos graxos são incorporados são mencionados.

Exemplos específicos de óleos hidrogenados incluem óleo de mamona, óleo de semente de algodão, óleo de soja, óleo de colza, sebo de carne, etc.

Dentre as ceras acima mencionadas, éster de ácido graxo de glicerol e éster de ácido graxo de poliglicerol são preferíveis.

As ceras acima mencionadas podem ser usadas unicamente ou em combinação.

O teor de cera dos grânulos de matriz de cera contendo fármaco

a serem produzidos é, por exemplo, 0,1 a 99,99% em peso, de preferência 0,5 a 99% em peso e, mais preferivelmente, 1 a 90% em peso baseado na quantidade total de grânulos de matriz de cera.

Ingredientes a Serem Adicionados Conforme Requerido (Aditivos)

- 5 No método de produção da invenção, uma quantidade adequada de tensoativo pode ser ainda adicionada como material de iniciação além dos fármacos e ceras acima mencionados. Exemplos de tais tensoativos incluem alquilglicosídeos, alquil maltosídeos, alquil tioglicosídeos, lauril macrogol glicerídeos, alquil éteres de polioxietileno, alquil fenóis de polioxietileno, éster de ácido graxo de polietileno glicol, éster de ácido graxo de glicerol de polietileno glicol, éster de ácido graxo de polietileno sorbitano, alquil éteres de polioxietileno polioxipropileno, copolímeros em blocos de polioxietileno polioxipropileno, glicerídeos de polioxietileno, esteróis de polioxietileno, derivados dos mesmos, óleos vegetais de polioxietileno, óleos vegetais de polioxietileno hidrogenados, succinato de polietileno glicóis de tocoferol (TPGS), ésteres de açúcar, éteres de açúcar, sucroglicerídeos, ésteres de ácidos graxos (C₈₋₁₈) e álcoois inferiores (C₂₋₄) ou semelhante.
- 10
- 15

- Exemplos específicos dos tensoativos acima mencionados incluem lauril éteres de polioxietileno, cetil éteres de polioxietileno, estearil éteres de polioxietileno, oleil éteres de polioxietileno, beenil éteres de polioxietileno e alquil éteres de polioxietileno semelhantes; lauratos de polietileno glicol, estearatos de polietileno glicol, oleatos de polietileno glicol, palmitatos de polietileno glicol, misturas de mono- e diésteres de ácido graxo de polietileno glicol e ésteres de polietileno glicol semelhantes; gliceril lauratos de polietileno glicol, glicerol estearatos de polietileno glicol, glicerol oleatos de polietileno glicol e ésteres de ácido graxo de glicerol de polietileno glicol; fitosteróis de polioxietileno, colesteril ésteres de polioxietileno, colestanol ésteres de polioxietileno e esteróis de polioxietileno semelhantes e derivados dos mesmos; sorbitano lauratos de polietileno glicol, sorbitano oleatos de polietileno glicol, sorbitano palmitatos de polietileno glicol e ésteres de ácido graxo de sorbitano de polietileno glicol semelhantes; cetil éteres de polioxietileno polióxi polipropileno, decil tetradecil éteres de polioxietileno polióxi polipropileno
- 20
- 25
- 30

e alquil éteres de polioxietileno polióxi polipropileno semelhantes; poloxâm-
 ro 105, 108, 122, 123, 124, 181, 182, 183, 184, 185, 188, 212, 215, 217,
 231, 234, 235, 237, 238, 282, 284, 288, 331, 334, 335, 338, 401, 402, 403,
 407, etc., a série Pluronic (marca registrada) (BASF), Emkalyx, Lutrol (BA-
 5 SE), Supronic, Monolan, Pluracare, Plurodac e copolímeros em bloco de po-
 lioxietileno-polioxipropileno semelhantes; mono- ou diestearato, mono- ou
 dipalmitato de sacarose, mono- ou dilaurato de sacarose e ésteres de açúcar
 semelhantes; oleato de etila, miristato de isopropila, palmitato de isopropila,
 linolenato de etila, linolenato de isopropila e ésteres semelhantes de álcoois
 10 inferiores (C_{2-4}) e ácidos graxos (C_{8-18}), etc.

No método de produção da invenção, uma quantidade adequada
 de polímero pode ser adicionada. Exemplos de polímeros incluem polímeros
 solúveis em água que são solúveis ou dispersíveis em uma cera amassada
 fundida, polímeros insolúveis em água, polímeros entéricos, polímeros solú-
 15 veis em suco gástrico, etc. Exemplos específicos de tais polímeros incluem
 hidróxi celulose, hidroxipropil metilcelulose, succinato de acetato de hidroxipropil metilcelulose, ftalato de acetato de celulose, etilcelulose, acetato de celulose, polivinilpirrolidona, hidroxietil celulose, metilcelulose, ftalato de hidroxipropil metilcelulose, carmelose, carmelose de sódio, hidroxietil celulose,
 20 ciclodextrina, derivados de ciclodextrina, copolímero E de amino alquil metacrilato, copolímero RS de alquil metacrilato, copolímero L de metacrilato, copolímero S de metacrilato, polímero de carbóxi vinila, acetato de polivinil acetal moldetil amina, álcool polivinílico, alginato de sódio, alginato de propileno glicol, gelatina, gomalaca, etc.

25 Exemplos de aditivos os quais podem ser adicionados como material de iniciação além dos acima incluem partículas inertes, resinas de troca de íons, solubilizantes, plastificantes, diluentes, adoçantes, lubrificantes, veículos ou enchedores, inibidores de enzima, antiadesivos, anticoagulantes, agentes de desespumação, aglutinantes, ajustadores ou tampões de pH,
 30 agentes de quelação, coagulantes, intensificadores de absorção, aglutinantes, desensibilizantes, flavorizantes, conservantes, antioxidantes, anticongelantes, colorantes, agentes opacificantes, refrigerantes, solventes, espessan-

tes, desintegrantes, etc. Exemplos específicos de tais aditivos incluem lecitina, lisolecitina, fosfatidilcolina, fosfatidiletanolamina, fosfatidilglicerol, ácido fosfatídico, fosfatidilserina, lisofosfatidilcolina, lisofosfatidiletanolamina, lisofosfatidilglicerol, ácido lisofosfatídico, lisofosfatidilserina, PEG-

5 fosfatidiletanolamina, PVP-fosfatidiletanolamina, éster de lactato de ácido graxo, estearil-2-lactato, estearil-lactato, monoglicerídeo succinilado, éster de tartrato mono-/diacetilizado de mono-/diglicerídeo, éster de citrato de mono-/diglicerídeo, ácido cólico, ácido taurocólico, ácido glicocólico, ácido desoxicólico, ácido taurodesoxicólico, ácido chenodesoxicólico, ácido glicodesoxicólico,

10 ácido glicochenodesoxicólico, ácido taurchenodesoxicólico, ácido ursodesoxicólico, ácido tauroursodesoxicólico, ácido glicoursodesoxicólico, sarcosina de ácido cólico, ácido N-metil taurocólico, ácido caproico, ácido caprílico, ácido cáprico, ácido láurico, ácido oleico, ácido ricinoleico, ácido linoleico, ácido linolênico, sulfato de laurila, sulfato de teracecila, docusato,

15 lauroril carnitina, palmitoil carnitina, miristoil carnitina, caprato de sódio, caprilato de sódio, laurato de sódio, miristato de sódio, miristolato de sódio, palmitato de sódio, palmitoato de sódio, oleato de sódio, litocolato de sódio, linolato de sódio, linolenato de sódio, estearato de sódio, dodecil sulfato de sódio, tetradecil sulfato de sódio, lauril sarcosinato de sódio, taurocolato de sódio, glicolato de sódio, desoxicolato de sódio, taurodesoxicolato de sódio,

20 glicodesoxicolato de sódio, ursodesoxicolato de sódio, chenodesoxicolato de sódio, cardiolipina, macrogol 400, macrogol 4000, macrogol 600, macrogol 10000, macrogol 6000, lactose, sacarose, manitol, cloreto de sódio, glicose, carbonato de cálcio, caulim, celulose cristalina, polímeros baseados em celulose, ácido silícico anídrico leve, silicato, água, etanol, xarope simples, glicose líquida, líquido de amido, líquido de gelatina, dextrina, pululana, ácido cítrico, ácido cítrico anídrico, citrato de sódio, dihidrato de citrato de sódio, mono-hidrogenfosfato de sódio anídrico, dihidrogenfosfato de sódio anídrico,

25 fosfato de sódio, polissorbato 80, um grupo sal de amônio quaternário, sulfato de laurila de sódio, talco purificado, estearato, polietileno glicol, ácido silício semelhante a coloide, óxido de ferro amarelo, óxido de ferro amarelo 32, óxido de ferro 32, β caroteno, óxido de titânio, colorante de alimento (por

30

exemplo, azul alimentício N° 1 e semelhantes), clorofila de cobre, riboflavina, ácido ascórbico, aspartame, hydrangeae dulcis folium, cloreto de sódio, frutose, sacarina, açúcar em pó, etc.

- 5 O(s) aditivo(s) acima mencionado(s) pode(m) ser fornecido(s) como material de iniciação à extrusora junto com o(s) fármaco(s) e cera(s) mencionado(s) acima ou misturado(s) com grânulos de matriz de cera previamente formados.

Grânulos de Matriz de Cera contendo Fármaco

- 10 Os éster de ácido graxo de contendo fármaco produzidos através do método da presente invenção são usados para um preparado. O preparado pode ser usado na forma de um preparado em pó ou granular consistindo dos grânulos de matriz de cera contendo fármaco e pode ser usado na forma de uma cápsula na qual os grânulos de matriz de cera contendo fármaco são enchidos em microcápsulas, cápsulas moles, cápsulas duras, etc.

15 2. Preparado com Liberação Sustentada contendo Cilostazol

- A presente invenção também proporciona um preparado com liberação sustentada compreendendo grânulos de matriz de cera contendo cilostazol. Os grânulos de matriz de cera contendo cilostazol contidos no preparado com liberação sustentada podem ser facilmente produzidos através do método de produção mencionado acima e também podem ser produ-
20 zidos através de outros métodos de produção sem limitação.

- O preparado com liberação sustentada da presente invenção contém cristais de cilostazol (aqui depois algumas vezes referidos simplesmente como "ingrediente (A)") como um fármaco. O diâmetro médio de partícula dos cristais de cilostazol não está limitado e pode ser, por exemplo, 10
25 μm ou menos, de preferência 0,1 a 10 μm e, mais preferivelmente, 0,5 a 8 μm . O uso de cilostazol na forma de cristais tendo o diâmetro médio de partícula acima torna possível realizar mais estavelmente liberação sustentada e absorção de cilostazol na parte inferior do trato gastrointestinal, no qual o
30 teor de água é baixo.

Cristais de cilostazol com o diâmetro médio de partícula acima podem ser produzidos deixando os grânulos de matriz de cera nos quais

cilostazol tenha sido completamente dissolvido ou fundido, permanecer intocados em temperatura ambiente mas, quando grânulos de matriz de cera nos quais cilostazol tenha sido completamente dissolvido ou fundido são submetidos a um tratamento térmico, cristais de cilostazol tendo o diâmetro médio de partícula acima podem ser produzidos mais rapidamente do que deixando os mesmos permanecer intocados em temperatura ambiente. Especificamente, cristais de cilostazol com o diâmetro médio de partícula acima podem ser produzidos nos grânulos de matriz de cera através de mistura e aquecimento de quantidades predeterminadas de cilostazol e do ingrediente (B) mencionado aqui depois, solidificação da mistura fundida obtida em partículas e, então, aquecimento das partículas em uma temperatura não menor do que a temperatura ambiente e não maior do que o ponto de fusão do ingrediente (B), de preferência 40 a 55°C e, mais preferivelmente, 45 a 54°C. O tempo de tratamento térmico não está limitado e pode ser, por exemplo, 1 minuto a 24 horas, de preferência 5 minutos a 20 horas e, mais preferivelmente, 10 minutos a 15 horas.

O diâmetro médio de partícula de cristais de cilostazol é medido através de observação com um microscópio de polarização. Especificamente, a medição é feita indicando uma régua com um tamanho predeterminado no campo de visão sob um microscópio de polarização para, desse modo, observar o tamanho dos cristais.

No preparado com liberação sustentada da presente invenção, a concentração do ingrediente (A) varia dependendo do uso pretendido do preparado, do sexo e idade do indivíduo ao qual o preparado tem de ser administrado, etc. e pode ser, por exemplo, 5 a 60% em peso, de preferência 10 a 50% em peso e, mais preferivelmente, 20 a 45% em peso com relação à quantidade total dos grânulos de matriz de cera contidos no preparado.

Ainda, o preparado com liberação sustentada da presente invenção contém, além do ingrediente (A) acima mencionado, éster(es) de ácido graxo de glicerol e/ou éster(es) de ácido graxo de poliglicerol (aqui depois simplesmente referidos como "ingrediente (B)") como uma cera (material(is) de base de matriz de cera).

Ésteres de ácido graxo de glicerol e éster de ácido graxo de poliglicerol, conforme mencionado acima, são utilizáveis.

Tais ingredientes (B) podem ser usados unicamente ou em combinação.

5 Dentre tais ingredientes (B), do ponto de vista de melhora da propriedade de liberação sustentada e redução da influência de refeições sobre a taxa de liberação de cilostazol, behenato de glicerol, estearato de diglicerol, triglicerol meio-éster de ácido behênico, triglicerol meio-éster de
10 ácido esteárico e monoestearato de decaglicerol são preferíveis e behenato de glicerol, estearato de glicol e meio-éster de triglicerol com ácido behênico são particularmente preferíveis.

 No preparado com liberação sustentada da presente invenção, a proporção de ingredientes (A) e (B) não está limitada, mas a proporção de ingrediente (B) é usualmente de 50 a 2000 partes em peso, de preferência
15 70 a 1000 partes em peso e, mais preferivelmente, cerca de 100 a 500 partes em peso, por 100 partes em peso de ingrediente (A). O uso dos ingredientes nas proporções acima melhora mais eficazmente a liberação sustentada de cilostazol e torna improvável que a propriedade de liberação seja influenciada por refeições.

20 No preparado com liberação sustentada da presente invenção, a concentração de ingrediente (B) pode ser selecionada de acordo com a proporção de ingredientes (A) e (B) e a quantidade de ingrediente (A) descrita acima. Por exemplo, a concentração de ingrediente (B) pode ser de 30 a 95% em peso, de preferência 40 a 90% em peso e, mais preferivelmente, 50
25 a 80% em peso com relação à quantidade total dos grânulos de matriz de cera contidos no preparado.

 O preparado com liberação sustentada da presente invenção pode ainda conter (C) um derivado de celulose solúvel em água (éter de celulose solúvel em água), tal como hidroxipropil metilcelulose, succinato de
30 acetato de hidroxipropil metilcelulose, ftalato de acetato de celulose, acetato de celulose, polivinilpirrolidona, hidroxietil celulose, metilcelulose, ftalato de hidroxipropil metilcelulose e semelhantes, além dos ingredientes (A) e (B).

Dentre esses hidroxipropil celulose e hidroxipropil metilcelulose são preferíveis e hidroxipropil metilcelulose é mais preferível. Os derivados de celulose solúveis em água acima mencionados podem ser usados unicamente ou em combinação. O uso de um derivado de celulose confere alta biodisponibilidade, ao mesmo tempo em que mantém uma propriedade de liberação sustentada. Quando um derivado de celulose solúvel em água está contido no preparado com liberação sustentada da invenção, sua proporção pode ser, por exemplo, 1 a 15% em peso, de preferência 2 a 12% em peso e, mais preferivelmente, 2 a 10% em peso com relação à quantidade total dos grânulos de matriz de cera contidos no preparado.

O preparado com liberação sustentada da presente invenção pode ainda conter um tensoativo. Tensoativos úteis são os mesmos conforme mencionado em "1. Método de produção para grânulos de matriz de cera contendo fármaco".

Ainda, o preparado com liberação sustentada da invenção pode conter uma quantidade adequada de polímeros, tais como polímeros solúveis em água, polímeros insolúveis em água, polímeros entéricos, polímeros solúveis em suco gástrico, etc. Exemplos específicos desses polímeros incluem aqueles exemplificados no item "1. método de produção para grânulos de matriz de cera contendo fármaco" acima.

Ainda, além do acima, o preparado com liberação sustentada da invenção pode conter uma quantidade adequada de aditivos tais como partículas inertes, resinas de troca de íons, solubilizantes, plastificantes, diluentes, adoçantes, lubrificantes, veículos ou enchedores, inibidores de enzima, antiadesivos, anticoagulantes, agentes de desespumação, aglutinantes, ajustadores ou tampões de pH, agentes de quelação, coagulantes, intensificadores de absorção, desensibilizantes, corretores, conservantes, agentes antioxidação, agentes anticongelamento, colorantes, agentes opacificantes, refrigerantes, solventes, espessantes, desintegrantes, etc. Exemplos específicos desses aditivos são os mesmos conforme mencionado em "1. método de produção para grânulos de matriz de cera contendo fármaco".

Os outros ingredientes acima que não (A) e (B) podem estar

contidos em grânulos de matriz de cera junto com os ingredientes (A) e (B) acima ou podem estar contidos ao serem misturados com grânulos de matriz de cera que já contêm os ingredientes (A) e (B).

5 Dentre os aditivos acima mencionados, partículas inertes que não exibem atividade química ou biológica podem estar contidas de uma maneira tal que elas cobrem a superfície de grânulos de matriz de cera contendo os ingredientes (A) e (B) acima. Cobertura da superfície de grânulos de matriz de cera com partículas inertes é útil para inibição da aglomeração de grânulos durante tratamento térmico para a formação de cristal de cilo-
10 tazol.

Exemplos específicos das partículas inertes acima incluem talco; ácido silício anídrico leve; óxido de titânio; hidroxipropil metilcelulose, hidroxipropil celulose, ftalato de hidroxipropil metilcelulose, etilcelulose e polímeros baseados em celulose semelhantes; frutose, sacarina, açúcar em pó e
15 sacarídeos semelhantes, etc. Essas partículas inertes podem ser usadas unicamente ou qualquer um dos dois ou mais podem ser usados em combinação. O diâmetro médio de partícula das partículas inertes acima mencionadas não está limitado mas, por exemplo, pode ser de 10 μm ou menos e, de preferência, de 7 a 10 μm . O diâmetro médio de partícula dessas partículas inertes pode ser medido usando métodos comumente empregados para
20 medição de pós com diâmetro de partícula.

A quantidade de adesão dessas partículas não está limitada, mas podem ser aderidas em uma quantidade total de 0,5 a 15 partes em peso, de preferência 1 a 10 partes em peso e, mais preferivelmente, 2 a 10
25 partes em peso, por 100 partes em peso dos grânulos de matriz de cera contendo ingredientes (A) e (B).

Os grânulos de matriz de cera a estarem contidos no preparado com liberação sustentada da presente invenção são, de preferência, aqueles preparados através de mistura de determinadas quantidades dos ingredien-
30 tes (A) e (B) e, se requerido, outros ingredientes, aquecimento da mistura para obter uma mistura fundida, dimensionamento da mistura fundida para o diâmetro de partícula desejado e solidificação dos grânulos. Grânulos mais

preferidos para estarem contidos no preparado com liberação sustentada da presente invenção são aqueles produzidos através do método descrito em "1. Método de produção para grânulos de matriz de cera contendo fármaco" usando os ingredientes (A) e (B) e, se requerido, outros ingredientes.

5 Os grânulos de matriz de cera a estarem contidos no preparado com liberação sustentada da presente invenção têm um diâmetro médio de partícula oscilando de 40 a 200 μm . O diâmetro médio de partícula está, de preferência, em uma faixa oscilando de 50 a 150 μm e, mais preferivelmente, de 60 a 130 μm . Tendo o diâmetro médio de partícula dentro dessas faixas e contendo os ingredientes (A) e (B) acima em combinação permite que a propriedade de liberação sustentada desejada do cilostazol seja exibida e moderar a influência da ingestão de alimento sobre a propriedade de liberação de cilostazol. O diâmetro médio de partícula usado aqui se refere a um diâmetro cumulativo de 50%, isto é, o diâmetro de partícula quando um volume integrado de 0 μm atinge 50% na distribuição de partícula e o valor medido com um analisador de distribuição de tamanho de partícula utilizando dispersão por difração a laser.

Os grânulos de matriz de cera contidos no preparado com liberação sustentada da presente invenção podem proporcionar uma boa propriedade de liberação sustentada contendo os ingredientes (A) e (B) acima descritos e um diâmetro médio de partícula. A propriedade de liberação sustentada dos grânulos contidos no preparado com liberação sustentada da presente invenção não está limitada, mas quando testada usando grânulos em uma quantidade equivalente de 15 mg de cilostazol de acordo com o Método 2 (o método com pá) no teste de dissolução descrito na Farmacopeia Japonesa, 14ª Edição, a taxa de dissolução é, de preferência, de 20 a 35% 2 horas após dissolução, 40 a 60% 6 horas após dissolução, 60 a 80% 12 horas após dissolução e 60 a 90% 18 horas após dissolução; e, mais preferivelmente, 25 a 35% 2 horas após dissolução, 45 a 60% 6 horas após dissolução, 60 a 80% 12 horas após dissolução e 65 a 90% 18 horas após dissolução.

O preparado com liberação sustentada da presente invenção

pode estar nas formas de um preparado em pó ou granular do grânulo de matriz de cera em si contendo os ingredientes (A) e (B) acima mencionados, mas pode também estar na forma de uma formulação encapsulada na qual os grânulos de matriz de cera são inseridos em microcápsulas, cápsulas duras, cápsulas moles, etc.

A dosagem do preparado com liberação sustentada da presente invenção pode ser selecionada de acordo com o uso farmacêutico pretendido, a idade e sexo do paciente, etc.

EXEMPLOS

A presente invenção será agora descrita em detalhes de acordo com os Exemplos, mas não está limitada aos mesmos.

Exemplo 1

Grânulos de matriz de cera foram produzidos usando uma extrusora configurada conforme mostrado na figura 2. A configuração e condições de operação da extrusora eram como segue:

Tipo de extrusora: extrusora com parafuso duplo (KEX-25, fabricada pela Kurimoto)

Forma do parafuso: um elemento transportador, um elemento de amassamento e um elemento de mistura são conectados em série do lado a jusante para o lado a montante

Bocal de pulverização: bocal para dois fluidos

Comprimento do parafuso: cerca de 50 cm

Taxa de rotação do parafuso: 125 rpm

Forma e diâmetro de abertura do orifício de descarga do bocal de pulverização: circular, ϕ 0,5 mm

Período de tempo no qual materiais de iniciação permaneceram em um barril: cerca de dois minutos

Temperaturas de barril:

140°C para uma camisa de barril 1a-1

150°C para uma camisa de barril 1a-2

160°C para uma camisa de barris 1a-3 e 1a-4

Temperatura do ar de pulverização e taxa de introdução: cerca de 200°C, 25

L/min

Taxa de descarga de mistura amassada fundida de materiais de iniciação por orifício de descarga: cerca de 50 g/minuto

Atmosfera dentro de uma câmara de formação de grânulo: ar, cerca de 30°C

5 Especificamente, 300 g de teofilina e 700 g de éster de ácido graxo de glicerol (monobeenato de glicerol; ponto de fusão de cerca de 75°C) foram misturados. Enquanto a mistura resultante dos materiais de iniciação era fornecida a um orifício de suprimento da extrusora acima mencionada a cerca de 50 g/min, grânulos de matriz de cera foram produzidos por
10 uma extrusora configurada conforme descrito acima e tendo as condições acima descritas e os grânulos de matriz de cera produzidos foram coletados de um coletor de grânulo de matriz de cera da câmara de formação de grânulo.

15 Os grânulos de matriz de cera foram observados sob um microscópio e os resultados são mostrados na figura 3. Os grânulos de matriz de cera obtidos eram esféricos. A distribuição de tamanho de partícula foi medida com um analisador de distribuição de tamanho de partícula do tipo difração a laser (Tohnichi Computer Applications), o qual mostrou que o diâmetro cumulativo de 10% era de 37 μm ; o diâmetro cumulativo de 50% (diâmetro médio de partícula) era de 84 μm ; o diâmetro cumulativo de 90% era
20 de 165 μm e o diâmetro cumulativo de 99% era de 219 μm .

25 Durante o processo de produção, problemas tais como depósito de teofilina, bloqueio de líquido e semelhantes não foram observados na extrusora. O teor de teofilina nos grânulos de matriz de cera obtidos era de 100% do valor teórico.

Exemplo 2

30 300 g de teofilina, 10 g de etilcelulose e 690 g de um éster de ácido graxo de glicerol (monobeenato de glicerol; ponto de fusão de cerca de 75°C) foram misturados como materiais de iniciação. Usando a mistura resultante dos materiais de iniciação, grânulos de matriz de cera foram produzidos sob as mesmas condições conforme no Exemplo 1.

Os grânulos de matriz de cera obtidos eram esféricos. A distribu-

ição de tamanho de partícula foi medida com um analisador de distribuição de tamanho de partícula do tipo difração a laser (Tohnichi Computer Applications), o qual mostrou que o diâmetro cumulativo de 10% era de 43 μm ; o diâmetro cumulativo de 50% (diâmetro médio de partícula) era de 88 μm ; o diâmetro cumulativo de 90% era de 160 μm e o diâmetro cumulativo de 99% era de 204 μm .

Durante o processo de produção, problemas tais como depósito de teofilina, bloqueio de líquido e semelhantes não foram observados na extrusora. O teor de teofilina nos grânulos de matriz de cera obtidos era de 100% do valor teórico.

Exemplo 3

300 g de teofilina e 700 g de óleo hidrogenado (ponto de fusão de cerca de 86°C) foram misturados como materiais de iniciação. Usando a mistura resultante dos materiais de iniciação, grânulos de matriz de cera foram produzidos sob as mesmas condições conforme no Exemplo 1.

Os grânulos de matriz de cera obtidos eram esféricos. A distribuição de tamanho de partícula foi medida com um analisador de distribuição de tamanho de partícula do tipo difração a laser (Tohnichi Computer Applications), o qual mostrou que o diâmetro cumulativo de 10% era de 48 μm ; o diâmetro cumulativo de 50% (diâmetro médio de partícula) era de 96 μm ; o diâmetro cumulativo de 90% era de 169 μm e o diâmetro cumulativo de 99% era de 221 μm .

Durante o processo de produção, problemas tais como depósito de teofilina, bloqueio de líquido e semelhantes não foram observados na extrusora. O teor de teofilina nos grânulos de matriz de cera obtidos era de 100% do valor teórico.

Exemplo 4

1350 g de cilostazol, 1710 g de monoestearato de diglicerol (Polem J-2081, fabricado pela Riken Vitamin Co., Ltda.), 990 g de monoestearato de pentaglicerol (Sunsoft A-181E, fabricado pela Taiyo Kagaku Kogyo K.K.) e 450 g de polivinilpirrolidona (Kollidon 25, povidona, fabricado pela BASF A.G.) foram misturados como materiais de iniciação. Usando a mistura

resultante dos materiais de iniciação, grânulos de matriz de cera foram produzidos sob as mesmas condições conforme no Exemplo 1.

Os grânulos de matriz de cera obtidos eram esféricos. A distribuição de tamanho de partícula foi medida com um analisador de distribuição de tamanho de partícula do tipo difração a laser (Tohnichi Computer Applications), o qual mostrou que o diâmetro médio de partícula (diâmetro cumulativo de 50%) era cerca de 90 μm . Durante o processo de produção, problemas tais como precipitação de cilostazol, bloqueio de líquido e semelhantes, não foram observados na extrusora. O teor de cilostazol nos grânulos de matriz de cera obtidos era de 100% do valor teórico.

Exemplo 5

Grânulos de matriz de cera foram produzidos usando uma extrusora configurada conforme mostrado na figura 2. A configuração e condições de operação da extrusora eram como segue:

15 Tipo de extrusora: extrusora com parafuso duplo (KEX-25, fabricada pela Kurimoto)

Forma do parafuso: um elemento transportador, um elemento de amassamento e um elemento de mistura são conectados em série do lado a jusante para o lado a montante

20 Bocal de pulverização: bocal para dois fluidos

Comprimento do parafuso: cerca de 50 cm

Taxa de rotação do parafuso: 130 rpm

Forma e diâmetro de abertura do orifício de descarga do bocal de pulverização: circular, ϕ 0,5 mm

25 Período de tempo no qual materiais de iniciação permaneceram em um barril: cerca de dois minutos

Temperaturas de barril:

140°C para uma camisa de barril 1a-1

160°C para uma camisa de barril 1a-2

30 165°C para uma camisa de barril 1a-3

160°C para uma camisa de barril 1a-4

Temperatura do ar de pulverização e taxa de introdução: cerca

de 200°C, 25 L/min

Taxa de descarga de mistura amassada fundida de materiais de iniciação por orifício de descarga: cerca de 50 g/minuto

5 Atmosfera dentro de uma câmara de formação de grânulo: ar, cerca de 30°C

Especificamente, 240 g de cilostazol tendo um diâmetro médio de partícula de cerca de 20 μm , 348 g de monoestearato de diglicerol (Poem J-2081V, fabricado pela Riken Vitamin Co., Ltda.) e 12 g de trigliceril meio-éster de ácido behênico (TR-HB, fabricado pela Riken Vitamin Co., Ltda.)
10 foram misturados. Enquanto a mistura resultante dos materiais de iniciação era fornecida a um orifício de suprimento da extrusora acima mencionada a cerca de 50 g/min, grânulos de matriz de cera foram produzidos por uma extrusora configurada conforme descrito acima e tendo as condições acima descritas e os grânulos de matriz de cera produzidos foram coletados de um
15 coletor de grânulo de matriz de cera da câmara de formação de grânulo.

Os grânulos de matriz de cera obtidos tinham alta agregabilidade, mas a fluidez foi aumentada através da adição e mistura de 14,8 g de talco. Os grânulos de matriz de cera assim obtidos passaram através de uma peneira com uma abertura de malha de 355 μm ou menos. Subsequen-
20 temente, os grânulos de matriz de cera dimensionados foram aquecidos a 50°C durante 16 horas.

Os grânulos de matriz de cera foram observados sob um microscópio e descobriu-se que cristais de cilostazol, cujo diâmetro médio de partícula é maior do que 10 μm , não foram formados. Os grânulos de matriz
25 de cera obtidos eram esféricos. A distribuição de tamanho de partícula foi medida com um analisador de distribuição de tamanho de partícula do tipo difração a laser (Tohnichi Computer Applications), o qual mostrou que o diâmetro médio de partícula (diâmetro cumulativo de 50%) era cerca de 92 μm . Durante o processo de produção, problemas tais como precipitação de cilostazol, bloqueio de líquido e semelhantes, não foram observados na extrusora.
30

Exemplo 6

240 g de cilostazol tendo um diâmetro médio de partícula de cerca de 20 μm , 336 g de monoestearato de diglicerol (Poem J-2081V, fabricado pela Riken Vitamin Co., Ltda.) e 24 g de trigliceril meio-éster de ácido behênico (TR-HB, fabricado pela Riken Vitamin Co., Ltda.) foram misturados
5 como materiais de iniciação. Usando a mistura resultante dos materiais de iniciação, grânulos de matriz de cera foram produzidos sob as mesmas condições conforme no Exemplo 1.

Os grânulos de matriz de cera foram observados sob um microscópio e descobriu-se que cristais de cilostazol, cujo diâmetro médio de
10 partícula é maior do que 10 μm , não foram formados. Os grânulos de matriz de cera obtidos eram esféricos. A distribuição de tamanho de partícula foi medida com um analisador de distribuição de tamanho de partícula do tipo difração a laser (Tohnichi Computer Applications), o qual mostrou que o diâmetro médio de partícula (diâmetro cumulativo de 50%) era cerca de 93 μm .
15 Durante o processo de produção, problemas tais como precipitação de cilostazol, bloqueio de líquido e semelhantes, não foram observados na extrusora.

Exemplo 7

240 g de cilostazol tendo um diâmetro médio de partícula de cerca de 20 μm , 324 g de monoestearato de diglicerol (Poem J-2081V, fabricado pela Riken Vitamin Co., Ltda.) e 36 g de trigliceril meio-éster de ácido behênico (TR-HB, fabricado pela Riken Vitamin Co., Ltda.) foram misturados
20 como materiais de iniciação. Usando a mistura resultante dos materiais de iniciação, grânulos de matriz de cera foram produzidos sob as mesmas condições conforme no Exemplo 5.
25

Os grânulos de matriz de cera foram observados sob um microscópio e descobriu-se que cristais de cilostazol, cujo diâmetro médio de partícula é maior do que 10 μm , não foram formados. Os grânulos de matriz de cera obtidos eram esféricos. A distribuição de tamanho de partícula foi
30 medida com um analisador de distribuição de tamanho de partícula do tipo difração a laser (Tohnichi Computer Applications), o qual mostrou que o diâmetro médio de partícula (diâmetro cumulativo de 50%) era cerca de 91 μm .

Durante o processo de produção, problemas tais como precipitação de cilostazol, bloqueio de líquido e semelhantes, não foram observados na extrusora.

Exemplo 8

5 240 g de cilostazol tendo um diâmetro médio de partícula de cerca de 20 μm , 234 g de monoestearato de diglicerol (Poem J-2081V, fabricado pela Riken Vitamin Co., Ltda.), 24 g de trigliceril meio-éster de ácido behênico (TR-HB, fabricado pela Riken Vitamin Co., Ltda.) e 102 g de behenato de glicerol (Poem B-100, fabricado pela Riken Vitamin Co., Ltda.) foram
10 misturados como materiais de iniciação. Usando a mistura resultante dos materiais de iniciação, grânulos de matriz de cera foram produzidos sob as mesmas condições conforme no Exemplo 5.

Os grânulos de matriz de cera foram observados sob um microscópio e descobriu-se que cristais de cilostazol, cujo diâmetro médio de
15 partícula é maior do que 10 μm , não foram formados. Os grânulos de matriz de cera obtidos eram esféricos. A distribuição de tamanho de partícula foi medida com um analisador de distribuição de tamanho de partícula do tipo difração a laser (Tohnichi Computer Applications), o qual mostrou que o diâmetro médio de partícula (diâmetro cumulativo de 50%) era cerca de 79 μm .
20 Durante o processo de produção, problemas tais como precipitação de cilostazol, bloqueio de líquido e semelhantes, não foram observados na extrusora.

Exemplo 9

25 240 g de cilostazol tendo um diâmetro médio de partícula de cerca de 20 μm , 222 g de monoestearato de diglicerol (Poem J-2081V, fabricado pela Riken Vitamin Co., Ltda.), 24 g de trigliceril meio-éster de ácido behênico (TR-HB, fabricado pela Riken Vitamin Co., Ltda.), 96 g de behenato de glicerol (Poem B-100, fabricado pela Riken Vitamin Co., Ltda.) e 18 g de hidroxipropil metilcelulose (TC-5E, fabricado pela Shinetsu Kagaku Co., Lt-
30 da.) foram misturados como materiais de iniciação. Usando a mistura resultante dos materiais de iniciação, grânulos de matriz de cera foram produzidos sob as mesmas condições conforme no Exemplo 5, exceto que algumas

condições foram alteradas, como segue:

Temperaturas de barril:

120°C para uma camisa de barril 1a-1

185°C para uma camisa de barril 1a-2

5 185°C para uma camisa de barril 1a-3

185°C para uma camisa de barril 1a-4

Temperatura do ar de pulverização e taxa de introdução: cerca de 200°C, 50 L/min

10 Taxa de descarga de mistura amassada fundida de materiais de iniciação por orifício de descarga: cerca de 118 g/minuto.

12,6 g de talco foram adicionados a e misturados com 314 g dos grânulos de matriz de cera obtidos e o resultante foi aquecido a 50°C durante 16 horas, seguido por dimensionamento usando uma peneira com uma abertura de malha de 350 μm , proporcionando grânulos de matriz de cera dimensionados.

15 Os grânulos de matriz de cera foram observados sob um microscópio e descobriu-se que cristais de cilostazol, cujo diâmetro médio de partícula é maior do que 10 μm , não foram formados. Os grânulos de matriz de cera obtidos eram esféricos. A distribuição de tamanho de partícula foi medida com um analisador de distribuição de tamanho de partícula do tipo difração a laser (Tohnichi Computer Applications), o qual mostrou que o diâmetro médio de partícula (diâmetro cumulativo de 50%) era cerca de 77 μm . Durante o processo de produção, problemas tais como precipitação de cilostazol, bloqueio de líquido e semelhantes, não foram observados na extrusora.

Exemplo 10

240 g de cilostazol tendo um diâmetro médio de partícula de cerca de 20 μm , 210 g de monoestearato de diglicerol (Poem J-2081V, fabricado pela Riken Vitamin Co., Ltda.), 24 g de trigliceril meio-éster de ácido behênico (TR-HB, fabricado pela Riken Vitamin Co., Ltda.), 90 g de behenato de glicerol (Poem B-100, fabricado pela Riken Vitamin Co., Ltda.) e 36 g de hidroxipropil metilcelulose (TC-5E, fabricado pela Shinetsu Kagaku Co., Lt-

da.) foram misturados como materiais de iniciação. Usando a mistura resultante dos materiais de iniciação, grânulos de matriz de cera foram produzidos sob as mesmas condições conforme no Exemplo 5, exceto que algumas condições foram alteradas, como segue:

- 5 Temperaturas de barril:
 120°C para uma camisa de barril 1a-1
 185°C para uma camisa de barril 1a-2
 185°C para uma camisa de barril 1a-3
 185°C para uma camisa de barril 1a-4
- 10 Temperatura do ar de pulverização e taxa de introdução: cerca de 200°C, 40 L/min
 Taxa de descarga de mistura amassada fundida de materiais de iniciação por orifício de descarga: cerca de 175 g/minuto.
 14,1 g de talco foram adicionados a e misturados com 353 g dos
- 15 grânulos de matriz de cera obtidos e o resultante foi aquecido a 50°C durante 16 horas, seguido por dimensionamento usando uma peneira com uma abertura de malha de 350 μm , proporcionando grânulos de matriz de cera dimensionados.
- 20 Os grânulos de matriz de cera foram observados sob um microscópio e descobriu-se que cristais de cilostazol, cujo diâmetro médio de partícula é maior do que 10 μm , não foram formados. Os grânulos de matriz de cera obtidos eram esféricos. A distribuição de tamanho de partícula foi medida com um analisador de distribuição de tamanho de partícula do tipo difração a laser (Tohnichi Computer Applications), o qual mostrou que o diâ-
- 25 metro médio de partícula (diâmetro cumulativo de 50%) era cerca de 104 μm . Durante o processo de produção, problemas tais como precipitação de cilostazol, bloqueio de líquido e semelhantes, não foram observados na extrusora.

Exemplo 11

- 30 240 g de cilostazol tendo um diâmetro médio de partícula de cerca de 20 μm , 198 g de monoestearato de diglicerol (Poem J-2081V, fabricado pela Riken Vitamin Co., Ltda.), 24 g de trigliceril meio-éster de ácido be-

hênico (TR-HB, fabricado pela Riken Vitamin Co., Ltda.) e 84 g de behenato de glicerol (Poem B-100, fabricado pela Riken Vitamin Co., Ltda.) e 54 g de hidroxipropil metilcelulose (TC-5E, fabricado pela Shinetsu Kagaku Co., Ltda.) foram misturados como materiais de iniciação. Usando a mistura resul-

5 tante dos materiais de iniciação, grânulos de matriz de cera foram produzi-

dos sob as mesmas condições conforme no Exemplo 5, exceto que algumas condições foram alteradas, como segue:

Temperaturas de barril:

120°C para uma camisa de barril 1a-1

10 185°C para uma camisa de barril 1a-2

185°C para uma camisa de barril 1a-3

185°C para uma camisa de barril 1a-4

Temperatura do ar de pulverização e taxa de introdução: cerca de 200°C, 50 L/min

15 Taxa de descarga de mistura amassada fundida de materiais de iniciação por orifício de descarga: cerca de 120 g/minuto.

10,7 g de talco foram adicionados a e misturados com 267 g dos grânulos de matriz de cera obtidos e o resultante foi aquecido a 50°C duran-

te 16 horas, seguido por dimensionamento usando uma peneira com uma

20 abertura de malha de 350 μm , proporcionando grânulos de matriz de cera dimensionados.

Os grânulos de matriz de cera foram observados sob um microscópio e descobriu-se que cristais de cilostazol, cujo diâmetro médio de partícula é maior do que 10 μm , não foram formados. Os grânulos de matriz

25 de cera obtidos eram esféricos. A distribuição de tamanho de partícula foi medida com um analisador de distribuição de tamanho de partícula do tipo difração a laser (Tohnichi Computer Applications), o qual mostrou que o diâmetro médio de partícula (diâmetro cumulativo de 50%) era cerca de 93 μm . Durante o processo de produção, problemas tais como precipitação de cilos-

30 tazol, bloqueio de líquido e semelhantes, não foram observados na extrusora.

Exemplo 12

240 g de cilostazol tendo um diâmetro médio de partícula de cerca de 20 μm , 222 g de monoestearato de diglicerol (Poem J-2081V, fabricado pela Riken Vitamin Co., Ltda.), 24 g de trigliceril meio-éster de ácido behênico (TR-HB, fabricado pela Riken Vitamin Co., Ltda.) e 60 g de hidroxipropil metilcelulose (TC-5E, fabricado pela Shinetsu Kagaku Co., Ltda.) foram misturados como materiais de iniciação. Usando a mistura resultante dos materiais de iniciação, grânulos de matriz de cera foram produzidos sob as mesmas condições conforme no Exemplo 5, exceto que algumas condições foram alteradas, como segue:

10 Temperaturas do barril:

130°C para uma camisa de barril 1a-1

165°C para uma camisa de barril 1a-2

175°C para uma camisa de barril 1a-3

170°C para uma camisa de barril 1a-4

15 Temperatura do ar de pulverização e taxa de introdução: cerca de 200°C, 50 L/min

Taxa de descarga de mistura amassada fundida de materiais de iniciação por orifício de descarga: cerca de 140 g/minuto

12,8 g de talco foram adicionados a e misturados com 320 g dos grânulos de matriz de cera obtidos e o resultante foi aquecido a 50°C durante 16 horas, seguido por dimensionamento usando uma peneira com uma abertura de malha de 350 μm , proporcionando grânulos de matriz de cera dimensionados.

Os grânulos de matriz de cera foram observados sob um microscópio e descobriu-se que cristais de cilostazol, cujo diâmetro médio de partícula é maior do que 10 μm , não foram formados. Os grânulos de matriz de cera obtidos eram esféricos. A distribuição de tamanho de partícula foi medida com um analisador de distribuição de tamanho de partícula do tipo difração a laser (Tohnichi Computer Applications), o qual mostrou que o diâmetro médio de partícula (diâmetro cumulativo de 50%) era cerca de 98 μm . Durante o processo de produção, problemas tais como precipitação de cilostazol, bloqueio de líquido e semelhantes, não foram observados na extrusão.

ra.

Exemplo 13

240 g de cilostazol tendo um diâmetro médio de partícula de cerca de 20 μm , 228 g de monoestearato de diglicerol (Poem J-2081V, fabricado pela Riken Vitamin Co., Ltda.), 48 g de trigliceril meio-éster de ácido behênico (TR-HB, fabricado pela Riken Vitamin Co., Ltda.), 60 g de behenato de glicerol (Poem B-100, fabricado pela Riken Vitamin Co., Ltda.) e 24 g de polímero de carboxivinila (Carbopol 974P) foram misturados como materiais de iniciação. Usando a mistura resultante dos materiais de iniciação, grânulos de matriz de cera foram produzidos sob as mesmas condições conforme no Exemplo 5, exceto que algumas condições foram alteradas, como segue:

Temperaturas do barril:

120°C para uma camisa de barril 1a-1

185°C para uma camisa de barril 1a-2

185°C para uma camisa de barril 1a-3

185°C para uma camisa de barril 1a-4

Temperatura do ar de pulverização e taxa de introdução: cerca de 200°C, 45 L/min

Taxa de descarga de mistura amassada fundida de materiais de iniciação por orifício de descarga: cerca de 128 g/minuto.

15,4 g de talco foram adicionados a e misturados com 384 g dos grânulos de matriz de cera obtidos e a mistura foram aquecidos a 50°C durante 16 horas, seguido por dimensionamento usando uma peneira com uma abertura de malha de 350 μm , proporcionando grânulos de matriz de cera dimensionados.

Os grânulos de matriz de cera foram observados sob um microscópio e descobriu-se que cristais de cilostazol, cujo diâmetro médio de partícula é maior do que 10 μm , não foram formados. Os grânulos de matriz de cera obtidos eram esféricos. A distribuição de tamanho de partícula foi medida com um analisador de distribuição de tamanho de partícula do tipo difração a laser (Tohnichi Computer Applications), o qual mostrou que o diâmetro médio de partícula (diâmetro cumulativo de 50%) era cerca de 135

µm. Durante o processo de produção, problemas tais como precipitação de cilostazol, bloqueio de líquido e semelhantes, não foram observados na extrusora.

Exemplo 14

- 5 1,0 g de ácido silícico anídrico (Adsolider 101/YKF) foi adicionado a 260 g dos grânulos de matriz de cera obtidos no Exemplo 13. 261 mg da mistura obtida foram colocados em uma cápsula dura, proporcionando um agente em cápsula.

Exemplo Comparativo 1

- 10 1350 g de cilostazol, 1710 g de monoestearato de diglicerol (Poem J-2081, fabricado pela Riken Vitamin Co., Ltda.), 990 g de monoestearato de pentaglicerol (Sunsoft A-181E, fabricado pela Taiyo Kagaku Kogyo K.K.) e 450 g de polivinilpirrolidona (Kollidon25, povidona, fabricado pela BASF A.G.) foram colocados em um tanque de agitação com uma camisa
- 15 fechada. A mistura foi amassada enquanto de aquecia a 150°C, preparando um líquido amassado fundido transparente. Esse líquido amassado fundido foi alimentado através de pressão a um atomizador rotativo a ar do tipo disco de rotação (diâmetro de 2,5 m) do tanque. A tubulação do tanque para o disco (cerca de 60 cm de comprimento) foi aquecida para cerca de 150°C com
- 20 um aquecedor de fita. Cilostazol precipitou no meio da tubulação, resultando em um bloqueio do tubo, o qual impediu pulverização da mistura resultante. Esse resultado mostrou que grânulos de matriz de cera não foram produzidos de acordo com o método do Exemplo Comparativo 1, mesmo se os mesmos materiais de iniciação conforme no Exemplo 4 forem usados.

25 Exemplo Comparativo 2

- Um líquido fundido foi preparado sob as mesmas condições conforme no Exemplo Comparativo 1 usando 1000 g de cilostazol, 1800 g de monoestearato de diglicerol (Poem J-2081, fabricado pela Riken Vitamin Co., Ltda.), 400 g de polivinilpirrolidona (Kollidon25, povidona, fabricado pela
- 30 BASF A.G.), 800 g de citrato de monoestearato de glicerol (Sunsoft N° 621G, fabricado pela Taiyo Kagaku Kogyo K.K.). O líquido fundido resultante foi fornecido a um atomizador rotativo e, então, pulverizado e esfriado com um

disco giratório, preparando grânulos. Como um resultado, apenas uma ligeira quantidade de grânulos de matriz de cera foi obtida. Contudo, cristais de cilostazol se precipitaram sobre a superfície de contato de líquido no tanque, sobre o eixo e dentro da tubulação. O teor de cilostazol nos grânulos de matriz de cera obtidos foi de 45% do valor teórico.

Exemplo de Teste 1 Teste de Dissolução

Os grânulos de matriz de cera obtidos nos Exemplos 5 a 8 foram avaliados com relação à sua propriedade de liberação de cilostazol. Mais especificamente, um teste de dissolução foi realizado sobre os grânulos de matriz de cera (Exemplos 5 a 8) em uma quantidade equivalente a um teor de cilostazol de 15 mg, usando 900 mL de uma solução de polissorbato 80 a 1% em peso como um eluato em uma rotação da pá de 75 rpm de acordo com o método com pá (método 2) do teste de dissolução descrito na Farmacopeia Japonesa, 14ª Edição, para determinar a quantidade de cilostazol dissolvido no eluato com o tempo (isto é, medida em dois comprimentos de onda de 257 nm e 325 nm) e calcular o percentual de cilostazol eluído dos grânulos de matriz de cera (taxa de dissolução) (%).

A figura 4 mostra os resultados. Os resultados confirmam que todos os grânulos de matriz de cera obtidos nos Exemplos 5 a 8 exibem um comportamento de dissolução ideal para preparados com liberação sustentada.

Exemplo de Teste 2: Avaliação Farmacocinética

Preparados de cápsula foram feitos colocando os grânulos de matriz de cera do Exemplo 6 ou 8 em uma quantidade equivalente a um teor de cilostazol de 100 mg em uma cápsula de gelatina. Um preparado de cápsula de gelatina assim feito foi oralmente administrado a cada um de três beagles sob condições de jejum ou após ingestão de alimento e suas amostras de sangue foram coletadas com o tempo para determinar a concentração de cilostazol no sangue. Da mesma forma, comprimidos Pletal comercialmente disponíveis (comprimidos com liberação rápida) (em uma quantidade equivalente a um teor de cilostazol de 100 mg e contendo celulose cristalina, amido de milho, carmelose de sódio, hidroxipropil metilcelulose e estea-

rato de magnésio) foram oralmente administrados e amostras de sangue foram coletadas com o tempo para determinar a concentração de cilostazol no sangue. A figura 5 mostra uma comparação da alteração de concentração de cilostazol no sangue e a Tabela 1 mostra os parâmetros farmacocinéticos calculados.

Quando de administração dos comprimidos com liberação rápida, grandes diferenças foram observadas entre administração enquanto em jejum e administração após ingestão de alimento na C_{max} e AUC; e os resultados foram influenciados pela ingestão de alimento. Em contraste, quando de administração dos grânulos de matriz de cera do Exemplo 6 ou 8, apenas pequenas diferenças foram observadas entre a administração enquanto em jejum e administração após ingestão de alimento na C_{max} e AUC; e foi confirmado que os resultados dificilmente eram influenciados pela ingestão de alimento.

Tabela 1

		AUCt (ng.h/mL)	AUC ∞ (ng.h/mL)	Cmax (ng/mL)	Tmax (h)	MRTt (h)
Exemplo 2	Valor enquanto em jejum	1576	1748	346	5,3	4,46
	Valor após ingestão de alimento	2373	4654	402	6,3	5,89
	Proporção de valor após ingestão de alimento/ Valor enquanto em jejum (%)	151%	266%	116%	119%	132%
Comprimido com liberação rápida	Valor enquanto em jejum	916	947	322	2,3	3,44
	Valor após ingestão de alimento	3933	4010	1198	2,3	3,46
	Proporção de valor após ingestão de alimento/ Valor enquanto em jejum (%)	429%	423%	372%	100%	101%

	AUC _t (ng.h/mL)	AUC _∞ (ng.h/mL)	C _{max} (ng/mL)	T _{max} (h)	MRT _t (h)
mento/ Valor enquanto em jejum (%)					

AUC_t: Área sob a curva de tempo-concentração de cilostazol no sangue a partir do tempo zero ao último momento de amostragem (regra trapezoidal)

5 AUC_∞: Área sob a curva de tempo-concentração de cilostazol no sangue até o tempo infinito após administração

C_{max}: Concentração máxima de cilostazol no sangue

T_{max}: Tempo requerido para atingir a concentração máxima de cilostazol no sangue

MRT_t: Tempo médio de residência

10 Exemplo de Teste 3: Avaliação Farmacocinética

Preparados de cápsula foram feitos colocando grânulos de matriz de cera do Exemplo 10 ou 13 em uma quantidade equivalente a um teor de cilostazol de 100 mg em uma cápsula de gelatina. Um preparado de cápsula assim feito foi oralmente administrado a cada um de três beagles após ingestão de alimento e suas amostras de sangue foram coletadas com o tempo para determinar a concentração de cilostazol no sangue. A Tabela 2 mostra os parâmetros farmacocinéticos calculados a partir das concentrações de cilostazol no sangue.

Os resultados confirmam que os grânulos de matriz de cera dos Exemplos 10 e 13 exibem um comportamento de dissolução especialmente bom como preparados com liberação sustentada. Os resultados mostram claramente que, quando um preparado compreende grânulos de matriz de cera contendo hidroxipropil metilcelulose, além dos cristais de cilostazol e um éster de ácido graxo de glicerina e/ou um éster de ácido graxo de poliglicerina, o preparado pode exibir mais eficazmente o comportamento de dissolução requerido de preparados com liberação sustentada.

Tabela 2

	AUC _t (ng.h/mL)	AUC _∞ (ng.h/mL)	C _{max} (ng/mL)	T _{max} (h)	MRT _t (h)
Exemplo 13	1605	2268	457	3,0	4,20
Exemplo 10	3296	3482	758	3,5	4,45

AUC_t: Área sob a curva de tempo-concentração de cilostazol no sangue a partir do tempo zero ao último momento de amostragem (regra trapezoidal)

5 AUC_∞: Área sob a curva de tempo-concentração de cilostazol no sangue até o tempo infinito após administração

C_{max}: Concentração máxima de cilostazol no sangue

T_{max}: Tempo requerido para atingir a concentração máxima de cilostazol no sangue

10 MRT_t: Tempo médio de residência

BREVE DESCRIÇÃO DOS DESENHOS

A figura 1 é uma vista lateral parcialmente cortada mostrando um exemplo de uma extrusora para produção de grânulos de matriz de cera contendo fármaco.

15 A figura 2 é uma vista lateral mostrando um exemplo de uma extrusora tendo uma câmara de formação de grânulo para produção de grânulos de matriz de cera contendo fármaco.

20 A figura 3 é um micrográfico dos grânulos de matriz de cera obtidos no Exemplo 1 observados sob um microscópio. A escala de barra mostrada no micrográfico representa 200 µm.

A figura 4 é um gráfico mostrando as características de dissolução de grânulos de matriz de cera (Exemplos 5 a 8) determinadas no Exemplo de Teste 1.

25 A figura 5 é um gráfico mostrando alterações na concentração média de cilostazol no sangue durante o tempo após administração dos grânulos de matriz de cera (Exemplos 6 e 8) e aquelas após administração dos comprimidos com liberação rápida determinados no Exemplo de Teste 2.

DESCRIÇÃO DE NUMERAIS DE REFERÊNCIA

1. Barril
2. Orifício de suprimento
3. Molde de saída
- 5 4. Parafuso
5. Bocal de pulverização
6. Câmara de formação de granulo
7. Elemento de exaustão
- 10 10. Grânulos de matriz de cera descarregados de um orifício de
descarga 5b do bocal de pulverização

REIVINDICAÇÕES

1. Preparado com liberação sustentada contendo grânulos, caracterizado pelo fato de que compreende:

(A) cristais de cilostazol; e

5 (B) éster de ácido graxo de glicerol e/ou éster de ácido graxo de poliglicerol; e um diâmetro médio de partícula dos grânulos oscila de 40 a 200 μm .

2. Preparado com liberação sustentada, de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que o diâmetro médio de partícula dos
10 cristais de cilostazol (A) é de 10 μm ou menos.

3. Preparado com liberação sustentada, de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que compreende (A) cristais de cilostazol tendo um diâmetro de partícula de 10 μm ou menos.

4. Preparado com liberação sustentada, de acordo com qualquer
15 uma das reivindicações 1 a 3, caracterizado pelo fato de que (A) os cristais de cilostazol estão presentes em uma proporção de 5 a 60% em peso e (B) o éster de ácido graxo de glicerol e/ou éster de ácido graxo de poliglicerol está/estão presentes em uma proporção de 30 a 95% em peso, baseado na quantidade total dos grânulos no preparado com liberação sustentada.

20 5. Preparado com liberação sustentada, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 3, caracterizado pelo fato de que ainda compreende um derivado de celulose solúvel em água.

6. Preparado com liberação sustentada, de acordo com a reivindicação 5, caracterizado pelo fato de que o derivado de celulose solúvel em
25 água é hidroxipropil metilcelulose.

7. Preparado com liberação sustentada, de acordo com a reivindicação 5, caracterizado pelo fato de que compreende 1 a 15% em peso do derivado de celulose solúvel em água baseado na quantidade total do mesmo.

30 8. Preparado com liberação sustentada, de acordo com a reivindicação 6, caracterizado pelo fato de que compreende 1 a 15% em peso de hidroxipropil metilcelulose, baseado na quantidade total do mesmo.

9. Preparado com liberação sustentada, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 3, caracterizado pelo fato de que os grânulos são preparados através de solidificação de uma mistura fundida de (A) cilostazol e (B) éster de ácido graxo de glicerol e/ou éster de ácido graxo de poliglicerol.

10. Preparado com liberação sustentada, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 3, caracterizado pelo fato de que partículas inertes são aderidas a uma superfície dos grânulos.

11. Preparado com liberação sustentada, de acordo com a reivindicação 10, caracterizado pelo fato de que a partícula inerte é pelo menos um membro selecionado do grupo consistindo em talco, ácido silícico anídrico leve, óxidos de titânio e polímeros baseados em celulose.

12. Preparado com liberação sustentada, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 3, caracterizado pelo fato de que o ingrediente (B) é pelo menos um membro selecionado do grupo consistindo em estearato de glicerol, estearato de poliglicerol, behenato de glicerol e behenato de poliglicerol.

13. Preparado com liberação sustentada, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 3, caracterizado pelo fato de que o ingrediente (B) é pelo menos um membro selecionado do grupo consistindo em behenato de glicerol, estearato de diglicerol e trigliceril meio-éster de ácido behênico.

14. Preparado com liberação sustentada, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 3, caracterizado pelo fato de ser preparado através das seguintes etapas:

(i) fornecer (A) cilostazol e (B) éster de ácido graxo de glicerol e/ou éster de ácido graxo de poliglicerol a uma extrusora na qual a temperatura de um barril e a temperatura de um molde são ajustadas para serem maiores do que o ponto de fusão do ingrediente (B); e

(ii) enquanto se funde e amassa os ingredientes (A) e (B) na extrusora para proporcionar uma mistura amassada fundida dos ingredientes (A) e (B), pulverizar a mistura amassada fundida dos ingredientes (A) e (B)

em uma atmosfera tendo uma temperatura menor do que o ponto de fusão do ingrediente (B) de um bocal de pulverização diretamente montado sobre um molde fornecido em uma extremidade superior do barril da extrusora, desse modo, transformando a mistura em grânulos.

5 15. Preparado com liberação sustentada, de acordo com a reivindicação 14, caracterizado pelo fato de ser preparado através de fornecimento de (C) um derivado de celulose solúvel em água além dos ingredientes (A) e (B) na etapa (i).

10 16. Preparado com liberação sustentada, de acordo com a reivindicação 14, caracterizado pelo fato de ser preparado através de sujeição adicional dos grânulos obtidos na etapa (ii) à etapa (iii) de aquecimento dos grânulos para 40 a 55°C.

15 17. Preparado com liberação sustentada, de acordo com a reivindicação 16, caracterizado pelo fato de ser preparado através de aderência, antes da etapa de aquecimento na etapa (iii), de partículas inertes a uma superfície dos grânulos obtidos na etapa (ii).

18. Método para produção de um preparado com liberação sustentada, como definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 3, caracterizado pelo fato de que compreende as etapas de:

20 (i) fornecer (A) cilostazol e (B) éster de ácido graxo de glicerol e/ou éster de ácido graxo de poliglicerol a uma extrusora na qual a temperatura de um barril e a temperatura de um molde são ajustadas para serem maiores do que o ponto de fusão do ingrediente (B); e

25 (ii) enquanto se funde e amassa os ingredientes (A) e (B) na extrusora para proporcionar uma mistura amassada fundida dos ingredientes (A) e (B), pulverizar a mistura amassada fundida dos ingredientes (A) e (B) em uma atmosfera tendo uma temperatura menor do que o ponto de fusão do ingrediente (B) de um bocal de pulverização diretamente montado sobre um molde fornecido em uma extremidade superior do barril da extrusora,
30 desse modo, transformando a mistura em grânulos

19. Método, de acordo com a reivindicação 18, caracterizado pelo fato de que compreende ainda a etapa (iii) de aquecer os grânulos pre-

parados na etapa (ii) em uma temperatura de 40 a 55°C.

20. Método, de acordo com a reivindicação 19, caracterizado pelo fato de que, na etapa (ii), partículas inertes são aderidas a uma superfície dos grânulos obtidos na etapa (ii) antes de aquecimento dos grânulos em
- 5 uma temperatura de 40 a 55°C.

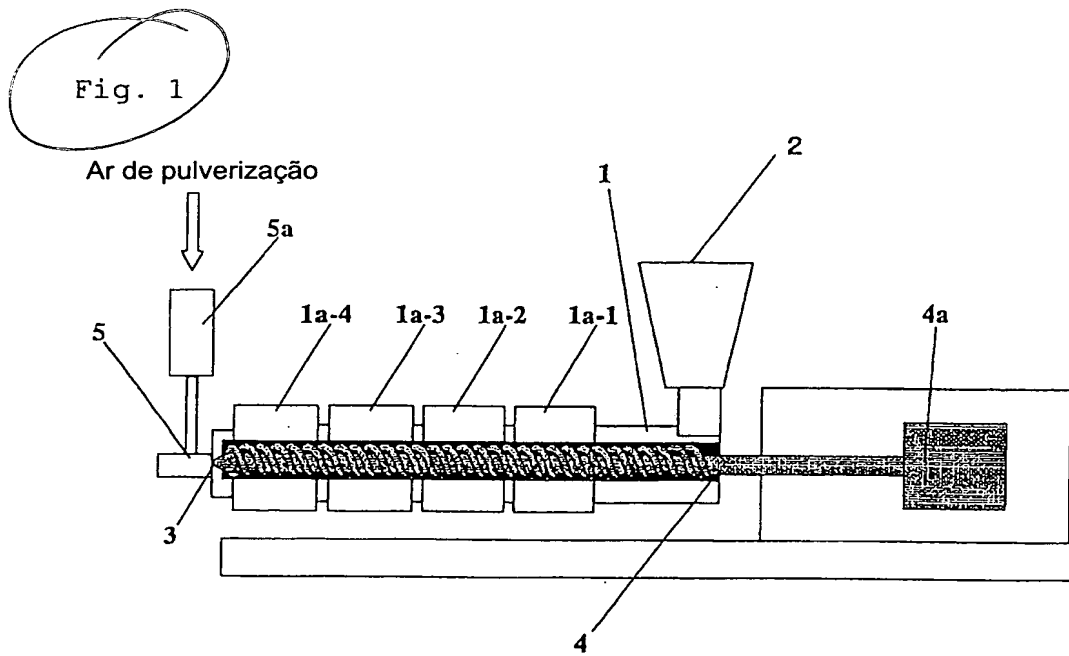


Fig. 2

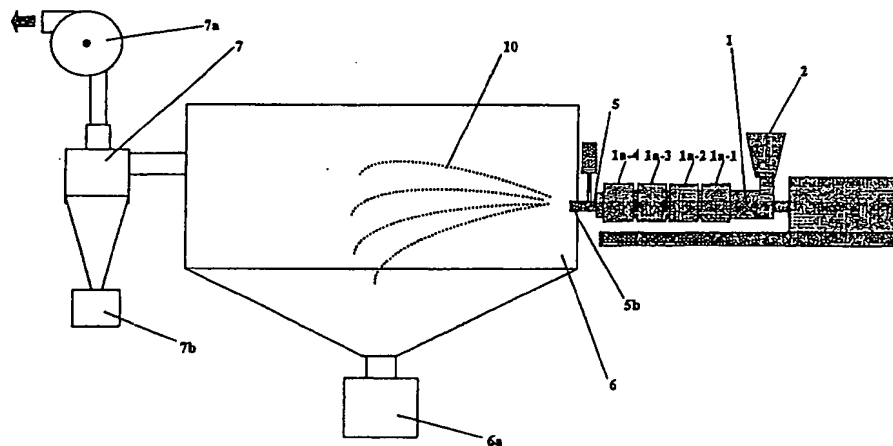


Fig. 3

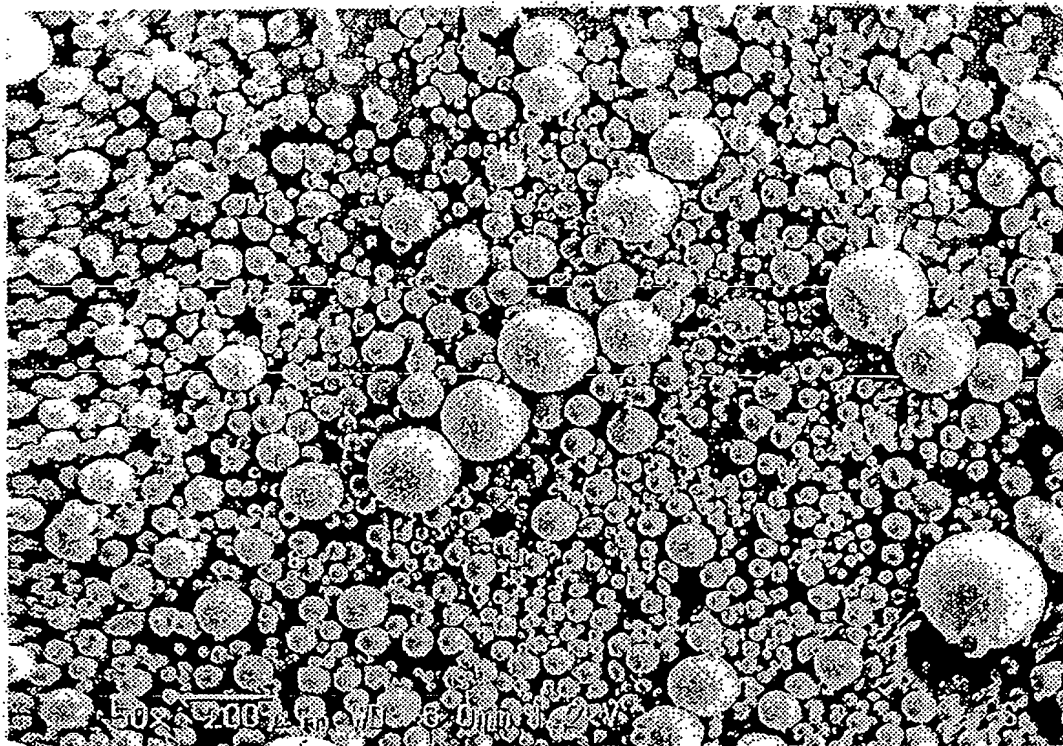


Fig. 4

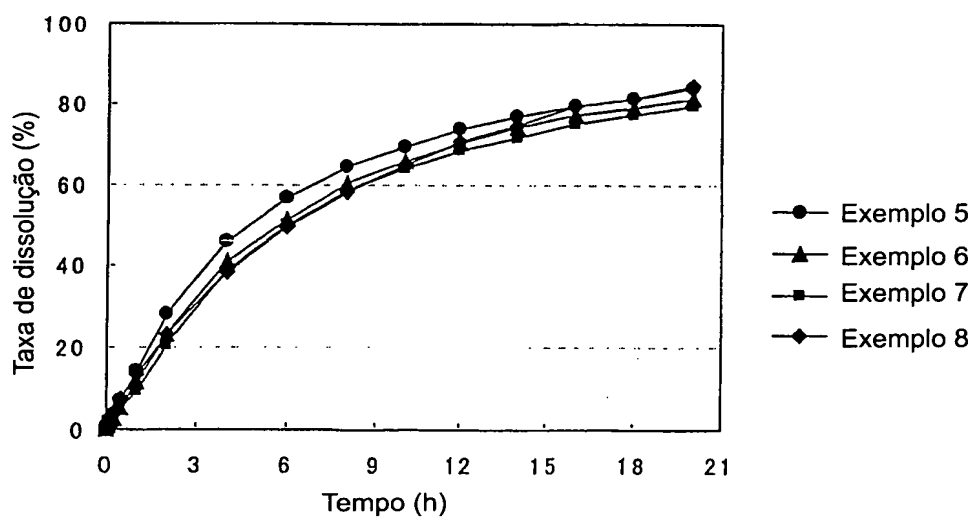
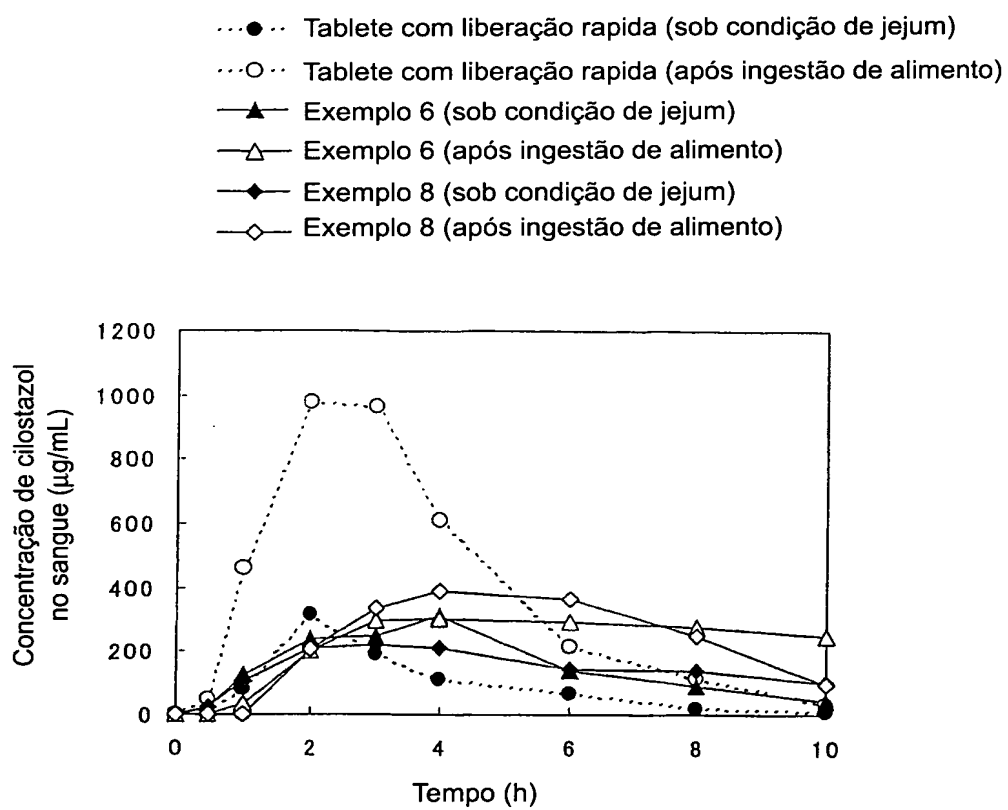


Fig. 5



RESUMO

Patente de Invenção: **"PREPARADO COM LIBERAÇÃO SUSTENTADA CONTENDO GRÂNULOS E MÉTODO PARA PRODUÇÃO DO MESMO"**.

A presente invenção objetiva proporcionar um método para produção, através de um método simples, de grânulos de matriz de cera contendo fármaco, particularmente grânulos de matriz de cera contendo fármaco tendo um diâmetro médio de partícula de 1 mm ou menos, ao mesmo tempo em que se evita bloqueio de líquido em virtude da recristalização de um fármaco fundido durante o período de uma etapa de fusão a uma etapa de pulverização.

Grânulos de matriz de cera contendo fármaco tendo pelo menos uma cera e pelo menos um fármaco são produzidos através das seguintes etapas (i) e (ii): (i) fornecimento do pelo menos um fármaco e da pelo menos uma cera a uma extrusora na qual a temperatura de um barril e a temperatura de um molde são ajustadas para serem maiores do que o ponto de fusão da pelo menos uma cera; e (ii) enquanto se funde e amassa o pelo menos um fármaco e a pelo menos uma cera na extrusora para proporcionar um fármaco e cera amassados fundidos, pulverização do fármaco e cera amassados fundidos em uma atmosfera tendo uma temperatura menor do que o ponto de fusão da cera de um bocal de pulverização diretamente montado sobre um molde fornecido em uma extremidade superior do barril da extrusora, desse modo, transformando a mistura em grânulos.