

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 561 085**

51 Int. Cl.:

A61K 9/22 (2006.01)

A61K 9/20 (2006.01)

A61K 47/38 (2006.01)

A61K 31/216 (2006.01)

A61K 9/24 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **01.06.2011 E 11790010 (0)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **18.11.2015 EP 2583674**

54 Título: **Preparación de liberación lenta de aceclofenaco que proporciona un efecto clínico farmacológico óptimo cuando se administra una vez al día**

30 Prioridad:

01.06.2010 KR 20100052030

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

24.02.2016

73 Titular/es:

**KOREA UNITED PHARM, INC. (100.0%)
154-8 Nonhyun-dong Kangnam-ku
Seoul 135-010, KR**

72 Inventor/es:

**LEE, BEOM JIN;
JUNG, WON-TAE;
CHOI, YOUN WOONG;
NAM, KYU YEOL;
CHO, SANG-MIN;
JANG, JAE SANG y
CHOI, MIN-JI**

74 Agente/Representante:

ESPIELL VOLART, Eduardo María

ES 2 561 085 T3

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

DESCRIPCIÓN

Preparación de liberación lenta de aceclofenaco que proporciona un efecto clínico farmacológico óptimo cuando se administra una vez al día.

5 **Campo técnico**

La presente invención se refiere a un comprimido de liberación lenta que mejora la liberación de un fármaco ideal que muestra un perfil de liberación casi lineal solubilizando y liberando de forma controlada un componente insoluble tal como aceclofenaco, diclofenaco o una sal farmacéuticamente disponible de los mismos, y que expresa un efecto clínico farmacológico óptimo cuando se administra por vía oral a un paciente, potenciando la biodisponibilidad según una velocidad de disolución mejorada. Particularmente, la presente invención se refiere a una preparación oral de liberación controlada compuesta de una capa de liberación inmediata que contiene aceclofenaco y una capa de liberación lenta, la cual controla uniforme y meticulosamente la liberación del fármaco.

La presente invención aumenta la solubilidad del aceclofenaco insoluble bajo una condición ácida (jugo gástrico) añadiendo un solubilizante que tiene efectos analgésicos y antiinflamatorios rápidos, y muestra una consistente actividad farmacológica durante 24 horas, controlando la liberación de aceclofenaco usando un polímero para el control de la liberación. El aceclofenaco es un fármaco que es inestable en un ácido y no soluble en el estómago. Por tanto, para vencer estos problemas, en la presente invención se potenció una velocidad de disolución de aceclofenaco bajo una condición ácida añadiendo un solubilizante a una capa de liberación inmediata. Además, la capa de liberación lenta incluye una base de polímero independiente del pH, una base de polímero dependiente del pH y un excipiente. Aquí, la base de polímero independiente del pH absorbe humedad en la administración por vía oral para controlar la liberación del fármaco usando un sistema de matriz soluble en agua, y la base de polímero dependiente del pH controla la liberación del fármaco en un modo dependiente del pH. Como resultado, la presente invención proporciona una preparación de liberación lenta de aceclofenaco que controla meticulosamente la liberación de aceclofenaco hasta que llega a los intestinos desde el estómago, y particularmente que mejora sorprendentemente la liberación controlada del fármaco en los intestinos.

Para tener una actividad farmacológica clínica rápida, en una prueba *in vitro*, del 45 al 65 % de los fármacos deben ser liberados en el plazo de una hora, y para tener una actividad farmacológica clínica eficaz durante 24 horas, una velocidad de liberación controlada debe ser del 65 al 85 % en el plazo de 12 horas, o del 85 % o más en el plazo de 24 horas.

Podría observarse que el aumento inicial en la liberación de aceclofenaco según una cantidad de un solubilizante añadido a la prueba *in vitro* fue similar a un aumento inicial en la biodisponibilidad en una prueba preclínica. Un resultado tal demuestra que el resultado de elución y el grado de solubilización del aceclofenaco en la prueba *in vitro* tienen una estrecha relación con la biodisponibilidad.

Además, en la prueba *in vitro*, la máxima concentración en sangre ($C_{m\acute{a}x}$) de aceclofenaco es 30 a 60 $\mu\text{g}/\text{ml}$, el área bajo la curva de la concentración en sangre frente al tiempo (ABC_t) es 5 a 15 $\text{h} \cdot \mu\text{g}/\text{ml}$ y 30 a 60 $\text{h} \cdot \mu\text{g} / \text{ml}$ (respectivamente) y el tiempo hasta la concentración pico ($T_{m\acute{a}x}$) es 1,2 a 3 h.

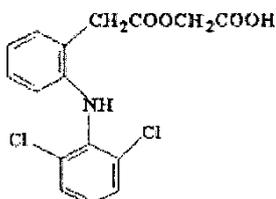
En resumen, la presente invención está asociada al desarrollo de una preparación de liberación controlada administrada por vía oral una vez al día para expresar un efecto clínico farmacológico óptimo. Aquí, la preparación de liberación controlada está compuesta de un comprimido bicapa, un comprimido dual y un comprimido multicapa que incluye una capa de liberación inmediata que contiene aceclofenaco, un solubilizante, un aditivo soluble en agua, un excipiente de acción corta, un agente disgregante y una carga, y una capa de liberación lenta que contiene aceclofenaco, un solubilizante, un aglutinante, una base para controlar la liberación y un lubricante.

45 **Técnica anterior**

El aceclofenaco (ácido 2-[(2,6-diclorofenil)amino]-fenilacetoxiacético) es un compuesto conocido que tiene la siguiente fórmula 1, que es un fármaco analgésico antiinflamatorio de una serie de ácidos fenilacéticos que muestran un efecto sorprendente sobre el dolor de muelas, y dolores después de cirugía o parto, además de enfermedades articulares crónicas tales como artritis reumática, osteoartropatía o espondilitis anquilosante. El fármaco (aceclofenaco) tiene un excelente efecto terapéutico debido a que el fármaco penetra fácilmente en el tejido inflamatorio tal como una articulación y así tiene un excelente efecto en prevenir la generación de prostaglandina en el tejido inflamatorio, en comparación con un agente analgésico inflamatorio tal como naproxeno o diclofenaco. Por otra parte, el aceclofenaco tiene un débil efecto en prevenir la generación de prostaglandina normal en la mucosa del estómago, y así reduce los problemas gastroentéricos. Por tanto, el aceclofenaco es adecuado para la administración a largo plazo, y previene el deterioro de artritis reumatoide u osteoartritis, ya que inhibe particularmente la generación de interleucina que destruye el cartílago en una articulación, de manera que se estimule la generación de glicosaminoglicano, que es un componente del cartílago articular.

60

[Fórmula 1]



5 El aceclofenaco se disuelve fácilmente en un disolvente orgánico, pero se disuelve relativamente menos en agua. El aceclofenaco es absorbido rápidamente en el tubo gastrointestinal cuando se administra por vía oral, y se distribuye a una alta concentración en los riñones, vejiga urinaria, hígado o glándula tiroidea, y a una baja concentración en los ojos, cerebro o tejido lipídico. Cuando el aceclofenaco es administrado por vía oral, un tiempo de aparición está dentro de 30 minutos, un tiempo hasta $C_{máx}$ ($T_{máx}$) es aproximadamente 1,5 a 2,5 horas, y la duración es de aproximadamente 12 horas. En la administración por vía oral, el aceclofenaco se incluye al 46 al 75 % de un fármaco administrado a $T_{máx}$. Después de $T_{máx}$, se realiza un gran grado del metabolismo de aceclofenaco. De entre 9 de los metabolitos, el 4-hidroxiaceclofenaco, el 4-hidroxiciclofenaco y el diclofenaco son los principales metabolitos, y los otros normalmente están incluidos a menos del 1 al 2 %, aunque difiere según el individuo.

10 El aceclofenaco se metaboliza en 4-hidroxiaceclofenaco, 5-hidroxiaceclofenaco, 4-hidroxiciclofenaco, 5-hidroxiciclofenaco y otros metabolitos después de absorberse en el cuerpo como un fármaco tipo profármaco, y surte efecto debido a que el diclofenaco y el 4-hidroxiciclofenaco son los principales metabolitos activos del mismo.

15 Después de eso, aproximadamente el 70 % del aceclofenaco y los metabolitos del mismo en el cuerpo son eliminados a través de la orina y aproximadamente el 20 % de ellos por las heces. Es sabido que el 4-hidroxiciclofenaco y el 4-hidroxiaceclofenaco son eliminados a altas tasas por la orina, que es la principal vía de eliminación, y una velocidad de eliminación (semivida) es aproximadamente de 4 horas.

20 Las características clínicas del aceclofenaco incluyen: 1) idoneidad para artritis reumatoide u osteoartritis, ya que el aceclofenaco inhibe la generación de interleucina-1, destruyendo el cartílago articular y estimula la generación de glicosaminoglicano, que es un componente del cartílago articular; 2) minimización de los problemas gastroentéricos, ya que el aceclofenaco tiene menos efecto sobre la generación de prostaglandina normal en la mucosa gástrica; y 3) inhibición de la generación de prostaglandina en lesiones, debido a que el fármaco penetra en lesiones inflamatorias tales como articulaciones a una alta concentración.

25 Hoy en día, el aceclofenaco se desarrolla y está comercialmente disponible en forma de un comprimido o cápsula blanda soluble. Se administran 100 mg de aceclofenaco en forma de un comprimido una vez al día, o una cápsula dos veces al día. Sin embargo, aunque el aceclofenaco debe administrarse durante un largo tiempo debido a las características de pacientes musculoesqueléticos, no se ha desarrollado una formulación capaz de ser administrada una vez al día, que ha causado inconvenientes a pacientes a los que el aceclofenaco se administra durante un largo tiempo en términos de las pautas para la administración de fármacos y cumplimiento del paciente. La presente invención resuelve los problemas causados cuando el aceclofenaco es administrado dos veces al día y, por tanto, tiene ventajas en términos de la administración de fármacos y el efecto terapéutico en pacientes musculoesqueléticos.

30 En fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINE), debido a las características farmacológicas, la expresión temprana de los efectos terapéuticos es importante. Un comprimido de liberación lenta general desarrollado por la técnica convencional tiene efectos de larga duración durante aproximadamente 24 horas, pero es difícil de alcanzar una concentración en sangre eficaz al principio. Además, cuando las rápidas actividades farmacológicas se expresan al principio después de la administración por vía oral, las efectivas actividades farmacológicas pueden no durar durante 24 horas. Por consiguiente, en la formulación que cumple la expresión de rápidas actividades farmacológicas y la duración de efectos terapéuticos al mismo tiempo, es importante que una velocidad de disolución temprana se muestre rápidamente en un comprimido bicapa, un comprimido dual y un comprimido multicapa (la formulación compuesta de una capa de liberación inmediata y una capa de liberación lenta) hasta el momento predeterminado en el tiempo, y la concentración en sangre efectiva del fármaco se mantenga uniformemente durante 24 horas.

35 Aunque la velocidad de disolución se controló usando hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC) y un carbómero que son un polímero dependiente del pH y un polímero independiente del pH, respectivamente, la HPMC y el carbómero tienen la desventaja de que la disolución del aceclofenaco es difícil de regular meticulosamente en el estómago, que está en una condición ácida, solo usando el carbómero que controla la disolución del aceclofenaco en una disolución alcalina y la HPMC que mantiene una forma de molde de un comprimido. Por tanto, en la presente invención se desvela una preparación que mantiene las actividades farmacológicas durante 24 horas usando una base de liberación lenta para potenciar la biodisponibilidad y muestra efectos duraderos aumentando la solubilidad en el jugo gástrico usando un solubilizante para expresar las rápidas actividades farmacológicas del aceclofenaco.

40 45 50 55 Karthikeyini y al desvelan un comprimido bicapa para aceclofenaco sódico.

Divulgación

Problema técnico

La presente invención se refiere a proporcionar un comprimido de liberación lenta que contiene aceclofenaco, el cual se formula en un comprimido multicapa compuesto de una capa de liberación inmediata y una capa de liberación lenta, y que tiene aceclofenaco como componente efectivo. Debido al comprimido, 100 mg de aceclofenaco, que normalmente ha sido administrado dos veces al día, pueden administrarse una vez al día. Además, el comprimido alcanza rápidamente una concentración en sangre eficaz al principio de la administración de un fármaco antiinflamatorio y mantiene consistentemente la concentración en sangre efectiva, que es la característica más importante, y así mejora los efectos terapéuticos, y potencia la conveniencia de administración del fármaco y el cumplimiento en pacientes simplificando la terapia de administración para pacientes musculoesqueléticos.

Solución técnica

La presente solicitud desvela una preparación de liberación controlada de aceclofenaco para administración por vía oral, que comprende: una capa de liberación inmediata que incluye aceclofenaco, un solubilizante, un aditivo soluble en agua, un agente disgregante, una carga y un excipiente de acción rápida y una capa de liberación lenta que incluye aceclofenaco, un solubilizante y una base para el control de la liberación, en la que la base para el control de la liberación usa una mezcla de hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC) y un carbómero en una relación de peso de 1: a 30:1, y la preparación es administrada una vez al día.

En un aspecto, la presente invención proporciona un comprimido de liberación lenta para administración por vía oral, que está formado de un comprimido bicapa o multicapa compuesto de una capa de liberación inmediata que incluye aceclofenaco, un solubilizante, un aditivo soluble en agua, un agente disgregante, una carga y un excipiente de acción rápida y una capa de liberación lenta que incluye aceclofenaco, un solubilizante y una base para el control de la liberación, e incluye un lubricante. El comprimido puede incluir adicionalmente y selectivamente un aglutinante.

En una realización a modo de ejemplo de la presente invención, una preparación oral tipo liberación controlada que contiene aceclofenaco incluye una capa de liberación inmediata que incluye aceclofenaco, un solubilizante, un aditivo soluble en agua, un agente disgregante, una carga y un excipiente de acción rápida, y una capa de liberación lenta que incluye aceclofenaco, un solubilizante y una base para el control de la liberación. Como base para el control de la liberación, HPMC y un carbómero están mezclados en una relación de 1:1 a 30: 1. La preparación se administra una vez al día.

En otra realización a modo de ejemplo de la presente invención, HPMC puede tener una viscosidad de 80.000 a 120.000 cps.

En otra realización adicional a modo de ejemplo de la presente invención, la capa de liberación inmediata puede contener aceclofenaco en un contenido de 40 a 100 mg, y la capa de liberación lenta puede contener aceclofenaco en un contenido de 100 a 160 mg.

En aún otra realización a modo de ejemplo de la presente invención, la preparación puede usar al menos uno seleccionado del grupo que consiste en un poloxámero, ácido orgánico y derivados de monoglicérido de sales del ácido orgánico, un glicérido y un derivado del mismo, éster de dietilenglicol, éster de sorbital, una sal de carbonato y éter de polioxietileno, Gelucire 44/14, hidrocarburos sódicos de polietilenglicoles, Brijs y Labrafils, laurilsulfato de sodio, y una mezcla de los mismos como solubilizante.

En otra realización a modo de ejemplo de la presente invención, la preparación muestra una velocidad de liberación de control del 45 al 65 % durante 1 hora, 65 al 85 % durante 12 horas, y 85 % o más durante 24 horas en una prueba *in vitro* en la que una pala gira a 50 rpm/min según las pautas para pruebas generales reguladas por la Farmacopea Coreana. Aquí, la capa de liberación inmediata está recubierta sobre una superficie de la capa de liberación lenta.

En otra realización más a modo de ejemplo de la presente invención, la preparación es un comprimido tipo píldora o multi-comprimido, que se prepara mezclando una capa de liberación inmediata y una capa de liberación lenta.

En aún otra realización a modo de ejemplo de la presente invención, la preparación es una cápsula rellena de una mezcla de una capa de liberación inmediata y una capa de liberación lenta.

En otra realización más a modo de ejemplo de la presente invención, en una prueba *in vivo* usando personas sanas, la preparación tiene una concentración en sangre máxima ($C_{máx}$) de aceclofenaco de 30 a 60 $\mu\text{g/ml}$, un área bajo la curva de concentración en sangre frente al tiempo (ABC_t) es 5 a 15 $\text{h} \cdot \mu\text{g/ml}$ y 30 a 60 $\text{h} \cdot \mu\text{g/ml}$ (respectivamente) y un tiempo hasta la concentración pico ($T_{máx}$) es 1,2 a 3 h.

Efectos ventajosos

Un comprimido para administración por vía oral formado en una estructura de bicapa que incluye una capa de liberación inmediata y una capa de liberación lenta según la presente invención muestra efectos analgésicos y antiinflamatorios rápidos, y mantiene coherentemente un componente activo y metabolitos activos efectivos a concentraciones uniformes en el suero durante un tiempo considerable cuando se administra por vía oral, reduciéndose así la frecuencia de administración, incrementando la adaptabilidad del fármaco con respecto a los pacientes, y aumentando así el cumplimiento.

Descripción de los dibujos

Las FIGS. 1A y 1B son gráficos de solubilidad de aceclofenaco y un contenido de una sustancia de reblandecimiento (por ejemplo, diclofenaco) dependiendo de tipos respectivos de solubilizantes;

las FIGS. 2A a 2F son gráficos que muestran resultados de pruebas de friabilidad, dureza, fluidez, desintegrabilidad y disolución de aceclofenaco dependiendo de un excipiente incluido en una parte de capa de liberación inmediata, que se muestran en la Tabla 4, según la presente invención;

las FIGS. 3A a 3E son gráficos que muestran los resultados de pruebas de dureza, fluidez y disolución dependiendo de la formulación de una capa de liberación inmediata determinada en el Ejemplo experimental 3 y la formulación de una capa de liberación lenta mostrados en la Tabla 5;

la FIG. 4 es una gráfica que muestra los resultados de una prueba de velocidad de disolución para una preparación dependiendo de las formulaciones de una capa de liberación inmediata y una capa de liberación lenta mostrados en la FIG. 6 según la presente invención;

la FIG. 5 es una gráfica que muestra los resultados de una prueba de velocidad de disolución para una preparación de liberación lenta de aceclofenaco dependiendo del contenido de HPMC mostrados en la Tabla 7 según la presente invención;

la FIG. 6 es una gráfica que muestra los resultados de una prueba de velocidad de disolución para una preparación de liberación lenta de aceclofenaco dependiendo del contenido de un carbómero mostrados en la Tabla 8 según la presente invención;

la FIG. 7 es una gráfica que muestra los resultados de una prueba de velocidad de disolución para una preparación de liberación lenta de aceclofenaco dependiendo del contenido de aceclofenaco contenido en una capa de liberación inmediata y una capa de liberación lenta mostrados en la Tabla 9 según la presente invención;

la FIG. 8 es una gráfica que muestra los resultados de una prueba de velocidad de disolución para una preparación de liberación lenta de aceclofenaco dependiendo del contenido de un solubilizante mostrados en la Tabla 10 según la presente invención;

las FIGS. 9A a 9D son gráficos que muestran los resultados de una prueba de velocidad de disolución para una preparación de liberación lenta de aceclofenaco dependiendo de pH mostrados en la Tabla 10 según la presente invención;

la FIG. 10 es una gráfica que muestra los resultados de una prueba preclínica para las preparaciones de muestra 4, 5, 6 y 7 y Airtal™ (Daewoong Pharmaceutical Co., Ltd.), que está comercialmente disponible, dependiendo de un peso de un solubilizante mostrados en la Tabla 10 obtenidos midiendo un coeficiente farmacocinético según la presente invención; y

la FIG. 11 es una gráfica que muestra los resultados de una prueba clínica para la preparación de muestra 7 y Airtal™ (Daewoong Pharmaceutical Co., Ltd.), que está comercialmente disponible, obtenidos midiendo un coeficiente farmacocinético según la presente invención.

Modo para la invención

En lo sucesivo, la composición de la presente invención se describirá en detalle.

En la presente invención, el término "aceclofenaco" incluye todos los tipos de compuestos que incluyen una sal de aceclofenaco farmacéuticamente disponible, diclofenaco, 9 tipos de metabolitos (incluyendo 4-hidroxiaceclofenaco, 4-hidroxiclofenaco, 5-hidroxiaceclofenaco, 5-hidroxiclofenaco, etc.), y derivados de los mismos que son capaces de ser metabolizados en diclofenaco en un cuerpo vivo.

Una cantidad de aceclofenaco contenido en un preparación oral puede ser 200 mg, una cantidad de aceclofenaco contenido en una capa de liberación inmediata puede ser 40 a 100 mg, y preferentemente 70 a 90 mg, y una cantidad de aceclofenaco contenido en una capa de liberación lenta puede ser 100 a 160 mg, y preferentemente 110 a 130 mg. Aquí, la suma de las cantidades de aceclofenaco contenido en la capa de liberación inmediata y la capa de liberación lenta puede ser 300 a 800 mg, y lo más preferentemente, 450 a 470 mg, de manera que cumpla una alta concentración en sangre inicial y también mantenga consistentemente una concentración en sangre efectiva. Además, debido a la cantidad descrita anteriormente, la preparación oral puede administrarse una vez al día.

Una preparación de aceclofenaco de liberación controlada de la presente invención también incluye cualquier mezcla y material compuesto de metabolitos y derivados de aceclofenaco, además de una preparación que incluye una capa de liberación inmediata y una capa de liberación lenta, y se proporciona un método de preparación de una preparación oral bicapa, dual o multicapa para proporcionar una composición farmacéutica.

En detalle, la preparación oral puede prepararse usando una prensa de comprimidos complejos, una prensa de comprimidos multicapa o una prensa de comprimidos duales, preparando gránulos de liberación lenta en húmedo y en seco mezclando aceclofenaco, una base de polímero para el control de la liberación y un aditivo, y mezclando un lubricante con una mezcla que contiene cada uno de los gránulos de liberación lenta y aceclofenaco.

Como ejemplo representativo de la presente invención, un comprimido bicapa compuesto de una capa de liberación inmediata y una capa de liberación lenta puede ser preparado en forma de un comprimido multicapa comprimiendo en primer lugar una capa de liberación lenta en un comprimido, rellenando una formulación para una capa de liberación inmediata encima, y comprimiendo en segundo lugar una capa de liberación inmediata en un comprimido. Aquí, la compresión de una capa de liberación inmediata no se realiza necesariamente después de la compresión de una capa de liberación lenta. Por tanto, después de realizarse en primer lugar la compresión de una capa de liberación inmediata en un comprimido, se rellenan los gránulos para formar una capa de liberación lenta, y puede realizarse la compresión de una capa de liberación lenta en un comprimido. Alternativamente, la capa de liberación inmediata y la capa de liberación lenta pueden rellenarse secuencialmente o viceversa y luego comprimirse una vez para formar un comprimido.

Además, el comprimido de la presente invención puede formarse en un comprimido de triple capa compuesto de una capa de liberación inmediata y una capa de liberación lenta, o un comprimido monocapa que incluye una

composición mixta de una composición para una capa de liberación inmediata y una composición para una capa de liberación lenta y que tiene simultáneamente características de liberación inmediata y características de liberación lenta. Alternativamente, el comprimido puede prepararse en un multi-comprimido que incluye un núcleo de liberación lenta que forma una capa de liberación lenta como núcleo y que rodea la capa de liberación lenta con una capa de liberación inmediata.

La base para el control de la liberación usada en la preparación oral de la presente invención incluye una "base de polímero dependiente del pH" y una "base de polímero independiente del pH." La "base de polímero independiente del pH" se refiere a una sustancia para controlar y retrasar la liberación de un fármaco absorbiendo humedad independientemente del cambio de pH, y la "base de polímero dependiente del pH" se refiere a una sustancia para controlar y retrasar la liberación de un fármaco absorbiendo humedad en respuesta sensible a cambio de pH.

El polímero para el control de la liberación puede ser uno cualquiera de los polímeros farmacéuticamente disponibles, que pueden incluir uno o una mezcla de al menos dos seleccionados del grupo que consiste en derivados de celulosa compuestos de hidroxipropilmetilcelulosa, metilcelulosa, etilcelulosa, hidroximetilcelulosa y carboximetilcelulosa sódica, óxido de propileno y un derivado del mismo, polivinilpirrolidona (peso molecular: 90, nombre de producto: Povidona K-90), polietilenglicol, poli(alcoholes vinílicos), poli(acetato de vinilo), poli(acetato-ftalato de vinilo), polimetacrilato, un polímero de polimetacrilato (comercialmente disponible como "Eudragit"), ácido poliacrílico, un derivado de polimetacrilato (por ejemplo, un carbómero), monoestearato de glicerol y poloxámero. Preferentemente, el polímero para el control de la liberación incluye uno o una mezcla de al menos dos seleccionados del grupo que consiste en HPMC, un carbómero, hidroxipropilcelulosa, metilcelulosa, polivinilpirrolidona y poli(alcohol vinílico).

Cuando se usa un polímero general para el control de la liberación, una velocidad de disolución del fármaco no es uniforme, y el polímero no es adecuado para un comprimido de liberación lenta ya que los componentes más efectivos son liberados al principio de la administración. Para resolver estos problemas, se usan HPMC y un carbómero como polímero para el control de la liberación y un polímero auxiliar para el control de la liberación en la presente invención.

Como HPMC se conocen muchos productos que tienen diversas viscosidades, y la velocidad de disolución del comprimido de aceclofenaco de liberación lenta puede ser regulada regulando la viscosidad de HPMC. La HPMC incluida en el comprimido de aceclofenaco de liberación lenta según la presente invención puede ser HPMC que tiene alta viscosidad, la cual puede ser 60.000 a 140.000 cps, y preferentemente 80.000 a 120.000 cps. Si la viscosidad es inferior a 60.000 cps, el comprimido se vuelve más grande de tamaño, y si la viscosidad es superior a 140.000 cps, la HPMC es difícil de mezclar uniformemente con el fármaco.

Un comprimido de liberación lenta que contiene un componente farmacéuticamente efectivo se hincha cuando se disuelve. En este caso, si un molde del polímero para el control de la liberación no es firme, una parte del molde puede ser erosionado, disgregándose así el comprimido, que conduce a la rápida liberación del fármaco. Por tanto, la rápida liberación del fármaco puede causar que un paciente tenga cefaleas o rubor. Para este problema, en la presente invención, como polímero para el control de la liberación se usó una mezcla de HPMC y un carbómero. Si el carbómero se usa con HPMC como polímero para controlar la liberación de un fármaco, tiene un efecto de firmeza del molde en el comprimido de liberación lenta y de mantener una forma del comprimido y el molde del comprimido cuando el comprimido se hincha. Por tanto, se previene la erosión del comprimido, y la velocidad de disolución se mantiene uniformemente.

Para preparar el comprimido de aceclofenaco de liberación lenta que puede administrarse una vez al día, una relación de peso de HPMC y el carbómero puede ser 1:1 a 30:1. Si la relación de peso es inferior a 1:1, es difícil formar un molde en el comprimido, degradándose así el efecto de retrasar la liberación del fármaco, mientras que, si la relación de peso es superior a 30:1, la velocidad de disolución del fármaco disminuye bajo una condición de alcali, provocándose así dificultad en la mezcla uniforme entre polímeros para el control de la liberación.

En una realización a modo de ejemplo de la presente invención, una cantidad de HPMC usada como base de polímero independiente del pH puede ser 10 a 60 partes en peso, y preferiblemente 40 a 55 partes en peso, basadas en un peso total de la capa de liberación lenta.

Además, en la base de polímero dependiente del pH usada en la preparación oral de la presente invención, si un sistema disuelto bajo una condición ácida (en el estómago) opera en una manera dependiente del pH, se forma un hidrogel para rodear el fármaco, y así está controlada la liberación del fármaco. La base de polímero dependiente del pH usada en la preparación de la presente invención puede ser una sal soluble en agua de ácido alginico tal como alginato de sodio, ácidos poliacrílicos y derivados de los mismos (por ejemplo, carbómeros), y preferiblemente un polímero de carboxivinilo.

En una realización a modo de ejemplo de la presente invención, una cantidad del polímero dependiente del pH usado en el presente documento puede ser 2 a 10 partes en peso, y preferiblemente 2 a 6 partes en peso, basadas en un peso total de la capa de liberación lenta.

Es sabido que la HPMC y los carbómeros se usan para diversos fines farmacéuticos según los pesos moleculares de los mismos [Handbook of Pharmaceutical Excipients, editado por Raymond C Rowe, Paul J sheskey and Paul weller, 2003, cuarta edición, APhA].

Además, un agente disgregante usado en la preparación oral de la presente invención se usa para absorber humedad, estimular la disgregación de la preparación y mejorar la disolución de aceclofenaco. El agente disgregante capaz de ser usado en la preparación de la presente invención puede incluir uno o una mezcla seleccionados del grupo que consiste en croscarmelosa sódica, glicolato sódico de almidón, almidón pregelatinizado (Starch 1500 o Prejel), celulosa microcristalina, crospovidona, povidona reticulada y otra polivinilpirrolidona comercialmente útil (PVP, povidona), hidroxipropilcelulosa de baja sustitución, ácido alginico, sales de calcio y de nitrógeno de

carboximetilcelulosa, dióxido de silicio coloidal (sílice pirogénica y sílice coloidal), goma guar, silicato de magnesio y aluminio, metilcelulosa, celulosa en polvo, almidón y alginato de sodio.

Preferiblemente, el agente disgregante es croscarmelosa sódica, glicolato sódico de almidón, almidón pregelatinizado, celulosa microcristalina, crospovidona o polivinilpirrolidona comercialmente disponible. Más preferentemente, el agente disgregante es crospovidona, glicolato sódico de almidón o celulosa microcristalina, y particularmente una mezcla de al menos dos de los mismos es el agente disgregante más efectivo. El agente disgregante puede añadirse adicionalmente a una preparación oral sólida por un método farmacéuticamente disponible, y un agente disgregante secundario puede usarse adicionalmente para un fin de liberación más rápida de la preparación. El agente disgregante puede usarse en una cantidad de 4,5 a 10 partes en peso, y preferiblemente 6 a 8 partes en peso basadas en un peso total del mismo.

Además, un lubricante usado en la preparación oral de la presente invención potencia la plasticidad de la preparación oral, y puede ser, pero no se limita a, estearato de magnesio, óxido de silicio (SiO₂), sílice coloidal (Cabo-SIL) o talco. Una cantidad del lubricante puede usarse a 6 a 20 partes en peso basadas en un peso total de la preparación oral.

La preparación oral de la liberación lenta de la presente invención puede incluir un aditivo farmacéuticamente disponible comercialmente, que puede ser lactosa, azúcar, manitol, lactosa o sorbitol, y adicionalmente incluir un conservante o estabilizante cuando sea necesario.

Un disolvente añadido a una mezcla en polvo en la preparación de gránulos en húmedo de la presente invención puede ser uno o una mezcla seleccionados del grupo que consiste en agua, etanol, alcohol isopropílico, glicerina, propilenglicol y polietilenglicol, y preferiblemente etanol o una mezcla de agua y etanol.

Un solubilizante usado en la preparación oral de la presente invención se usó para aumentar la biodisponibilidad en el jugo gástrico potenciando la solubilidad y estabilidad de aceclofenaco insoluble e inestable bajo una condición ácida.

Aquí, el solubilizante puede ser, pero no se limita a, poloxámero, un ácido orgánico y derivado de monoglicérido de sales del ácido orgánico, glicérido y un derivado del mismo, éster de dietilenglicol, éster de sorbitano, sal de carbonato y éter de polioxietileno, Gelucire 44/14, polietilenglicoles, Brijis, Labrafils y laurilsulfato de sodio, todos los cuales son farmacéuticamente disponibles.

La preparación oral de aceclofenaco según el estado de la técnica mostró diferentes perfiles de disolución dependiendo del pH cuando la disolución del fármaco se comparó en agua y disolviendo disoluciones que tenían pH de 1,2, 4,0 y 6,8. Además, puede confirmarse que, bajo una condición ácida, se genera una sustancia de reblandecimiento de aceclofenaco. Por tanto, para resolver este problema, se usó un estabilizador con el solubilizante, confirmándose así la solubilidad y estabilidad adecuadas bajo una condición ácida (el jugo gástrico que tiene pH 1,2), y mostrando perfiles de disolución uniforme y estabilidad incluso cuando aumenta el pH.

Como se compararon el perfil de disolución y el comportamiento farmacológico de la preparación oral, las actividades farmacológicas de la preparación de material compuesto de la realización a modo de ejemplo se confirmaron en perros beagle para predecir un efecto de un aumento en la solubilidad y mejora de la estabilidad de aceclofenaco sobre la expresión de efectos del fármaco en seres humanos. Como resultado del experimento, pudo confirmarse que el comportamiento farmacológico de aceclofenaco cambió según un perfil de disolución *in vitro*, y un perfil de disolución adecuado de aceclofenaco *in vitro* conduce a actividades farmacológicas adecuadas de aceclofenaco *in vivo*.

Se eluyó un comprimido bicapa compuesto de una salida de liberación inmediata y una salida de liberación lenta, ambos de los cuales incluyen los mismos componentes activos, por un método de palas (la Farmacopea Coreana, 9ª ed., Segundo Método de la Prueba de Disolución) de 50 ciclos por minuto usando 900 ml de jugo intestinal artificial (la Farmacopea Coreana, 9ª ed., Segundo líquido para una prueba de disgregación, pH 6,8) como disolución disolvente, y las velocidades de disolución en el plazo de 1, 12 y 24 horas después del inicio de la prueba de disolución fueron del 45 al 65 %, 65 al 85 %, y 85 % o más, respectivamente.

En lo sucesivo, la presente invención se describirá en detalle con referencia a los ejemplos. Sin embargo, la idea técnica de la presente invención no se limita a los siguientes ejemplos.

50 Ejemplo experimental 1

Para confirmar la interacción y compatibilidad entre el aceclofenaco y un excipiente, se realizó una prueba del siguiente modo:

Después de mezclar manualmente 200 mg de aceclofenaco y cada uno de los excipientes, se realizó una prueba de aceleración a temperatura ambiente durante 1 hora, la mezcla se dejó en una atmósfera que tenía una humedad del 75 % durante 1 mes, y se realizaron una prueba de contenido y una prueba de sustancia de reblandecimiento. Los resultados de las pruebas se muestran en la Tabla 1.

[Tabla 1]

Excipiente	Prueba de contenido temprana			Prueba para el contenido después de la prueba de aceleración		
	Referencia (%)	Resultado (%)	Determinación	Referencia (%)	Resultado (%)	Determinación
Celulosa microcristalina	95-105	99,5	adecuada	95-105	99,3	adecuada

Excipiente	Prueba de contenido temprana			Prueba para el contenido después de la prueba de aceleración		
	Referencia (%)	Resultado (%)	Determinación	Referencia (%)	Resultado (%)	Determinación
Lactosa monohidratada	95-105	99,1	adecuada	95-105	99,2	adecuada
Hidroxipropilcelulosa	95-105	99,3	adecuada	95-105	99,2	adecuada
Ftalato de hipromelosa	95-105	99,9	adecuada	95-105	99,2	adecuada
Carboximetilcelulosa sódica	95-105	99,9	adecuada	95-105	100	adecuada
Carboximetilcelulosa cálcica	95-105	99,8	adecuada	95-105	99,8	adecuada
Copovidona	95-105	99,3	adecuada	95-105	99,3	adecuada
Aerosil	95-105	99,5	adecuada	95-105	99,4	adecuada
Poloxámero	95-105	99,4	adecuada	95-105	99,4	adecuada
PVP K-30	95-105	99,3	adecuada	95-105	100	adecuada
HPMC 2208 (100.000 cp)	95-105	99,8	adecuada	95-105	99,8	
HPMC2910 (4000 cp)	95-105	99,1	adecuada	95-105	99,4	adecuada
Carbopol 971p NF	95-105	99,7	adecuada	95-105	99,3	adecuada
Crospovidona	95-105	99,7	adecuada	95-105	99,2	adecuada
Estearato de magnesio	95-105	99,6	adecuada	95-105	99,3	adecuada
Croscarmelosa sódica	95-105	99,5	adecuada	95-105	99,6	adecuada
Almidón sódico (pregelatinizado)	95-105	99,4	adecuada	95-105	100	adecuada
Hidroxipropilcelulosa de baja sustitución	95-105	99,6	adecuada	95-105	99,5	adecuada
Manitol	95-105	99,5	adecuada	95-105	99,6	adecuada
Polietilenglicol 6000	95-105	99,1	adecuada	95-105	99,6	adecuada
Sacarosa	95-105	99,5	adecuada	95-105	99,5	adecuada
Poli(alcohol vinílico)	95-105	99,5	adecuada	95-105	100	adecuada
Hidroxietilcelulosa	95-105	99,6	adecuada	95-105	100,3	adecuada
Alginato de sodio	95-105	99,5	adecuada	95-105	99,8	adecuada

Ejemplo experimental 2

El grado de solubilización del aceclofenaco se midió por el siguiente método de prueba.

- 5 Se dispersaron 20 mg de aceclofenaco en 40 ml de agua, y a continuación se disolvieron mediante la adición de 10 mg de un solubilizante. Se dejó una suspensión de aceclofenaco a temperatura ambiente durante 24 horas, y se filtró usando un filtro de membrana de 0,45 µm. Entonces, el filtrado se sometió a HPLC para confirmar la solubilidad y sustancia de reblandecimiento de aceclofenaco. Los resultados se muestran en la Tabla 2.

Detector de UV: Jasco UV-975

- 10 Longitud de onda: 282 nm

Columna: Haisil ODS 15 cm * 4,6 mm

Fase móvil: -65 % de MeOH: 35 % de dihidrogenofosfato de potasio 0,02 M

Velocidad de flujo: 1,0 ml/min

Volumen de inyección: 20 µl

- 15

[Tabla 2]

Tensioactivo	Solubilidad	Tensioactivo	Solubilidad
Cremophor EL	0,117 ± 0,0012	Tween 80	0,282 ± 0,0040
Cremophor RH 40	0	Glicerina	0,187 ± 0,0003
Gelucire 44/14	0,465 ± 0,0008	Brij 98	0,118 ± 0,0005
Rabrafac cc	0,165 ± 0,0003	Aracel 83	1,377 ± 0,0007
Polietilenglicol 300	0,327 ± 0,0024	Brij 35	1,630 ± 0,0015
Polietilenglicol 400	0,209 ± 0,0007	Brij 56	1,090 ± 0,0013
Polietilenglicol 600	0,218 ± 0,0023	Brij 58	1,207 ± 0,0031
Polietilenglicol 6000	0,529 ± 0,00311	Brij 92	0,645 ± 0,0002
Poloxámero 407	1,854 ± 0,0007	Brij 92	1,418 ± 0,0006
Povidona k-30	sin medida	Labrafil	0,846 ± 0,0009
Tefose 63	0,183 ± 0,0009	Span 2B	0,294 ± 0,0027

Tensioactivo	Solubilidad	Tensioactivo	Solubilidad
Tefose 70	0,524 ± 0,0016	Span 40	0,379 ± 0,0016
Transcutol	0,169 ± 0,0094	Span 60	0,628 ± 0,0008
Tween 20	0,724 ± 0,0041	Span 80	0,424 ± 0,0011
Tween 60	0,628 ± 0,0035	SLS	1,633 ± 0,0024

El aceclofenaco se añadió en cada disolución de excipiente (mg/ml (n=3, media ± D.E.).

Los resultados para confirmar la sustancia de reblandecimiento de aceclofenaco se muestran en la Tabla 3.

[Tabla 3]

Tipo de tensioactivo	1 día	2 días	3 días
Cremophor EL	0,695 ± 0,0008	1,494 ± 0,0007	2,392 ± 0,0002
Cremophor RH 40	0,942 ± 0,0005	2,365 ± 0,0004	3,326 ± 0,0009
Gelucire 44/14	0,237 ± 0,0002	0,267 ± 0,0003	0,276 ± 0,0005
Rabrafac cc	0,061 ± 0,0004	0,069 ± 0,0001	0,239 ± 0,0001
Polietilenglicol 300	0,332 ± 0,0008	0,490 ± 0,0006	1,052 ± 0,0004
Polietilenglicol 400	0,218 ± 0,0007	0,239 ± 0,0003	0,647 ± 0,0008
Polietilenglicol 600	0,186 ± 0,0003	0,304 ± 0,0004	0,548 ± 0,0005
Polietilenglicol 6000	0,478 ± 0,0001	0,990 ± 0,0005	1,378 ± 0,0001
Poloxámero 407	0,466 ± 0,0005	0,696 ± 0,0002	1,479 ± 0,0004
Povidona k-30	0,452 ± 0,0005	1,121 ± 0,0004	1,859 ± 0,0008
Tefose 63	0,231 ± 0,0008	0,458 ± 0,0007	0,854 ± 0,0005
Tefose 70	0,403 ± 0,0001	0,348 ± 0,0008	0,622 ± 0,0001
Transcutol	0,297 ± 0,0006	0,323 ± 0,0007	0,378 ± 0,0006
Tween 20	0,631 ± 0,0007	1,568 ± 0,0004	2,042 ± 0,0005
Tween 60	0,829 ± 0,0004	1,529 ± 0,0003	2,241 ± 0,0009
Tween 80	1,179 ± 0,0005	1,319 ± 0,0003	2,162 ± 0,0008
Glicerina	0,018 ± 0,0001	0,045 ± 0,0001	0,189 ± 0,0004
Brij 98	0,325 ± 0,0004	0,984 ± 0,0006	1,341 ± 0,0007
Aracel 83	1,615 ± 0,0008	1,772 ± 0,0001	2,059 ± 0,0001
Brij 35	0,573 ± 0,0005	1,148 ± 0,0002	1,308 ± 0,0009
Brij 56	1,092 ± 0,0006	1,813 ± 0,0008	2,787 ± 0,0003
Brij 58	0,748 ± 0,0009	1,132 ± 0,0008	1,560 ± 0,0006
Brij 92	0,234 ± 0,0005	0,219 ± 0,0007	0,856 ± 0,0005
Brij 97	0,234 ± 0,0006	1,820 ± 0,0003	3,080 ± 0,0008
Labrafil	1,011 ± 0,0001	1,473 ± 0,0002	1,537 ± 0,0003
SLS	1,345 ± 0,0005	1,515 ± 0,0004	1,806 ± 0,0008
Span 20	0,168 ± 0,0003	0,178 ± 0,0003	0,259 ± 0,0007
Span 40	0,291 ± 0,0006	0,256 ± 0,0001	0,334 ± 0,0004
Span 60	0,474 ± 0,0002	0,788 ± 0,0006	0,865 ± 0,0004
Span 80	0,121 ± 0,0008	0,149 ± 0,0001	0,233 ± 0,0004

El % de la sustancia relacionada se determinó basándose en contenidos de aceclofenaco.

5

Ejemplo experimental 3

Se determinó una formación de una parte de capa de liberación inmediata midiendo propiedades físicas entre el aceclofenaco y cada excipiente.

10 - Método de prueba

Se seleccionó un excipiente adecuado realizando pruebas de fluidez, dureza y friabilidad con respecto a una mezcla preparada mezclando aceclofenaco con cada excipiente, y a continuación con un lubricante. Los resultados de las pruebas se muestran en la Tabla 4.

15

[Tabla 4]

Formulación	Prueba de friabilidad	Prueba de dureza	Prueba de fluidez	Prueba de disgregación	Prueba de disolución
F1 Aceclofenaco (100 mg) Flowlac (80 mg) Estearato de magnesio (4 mg)	No adecuada	Adecuada	-	-	-
F2 Aceclofenaco (100 mg) Flowlac (100 mg) Estearato de magnesio (4 mg)	No adecuada	Adecuada	-	-	-

ES 2 561 085 T3

Formulación		Prueba de friabilidad	Prueba de dureza	Prueba de fluidez	Prueba de disgregación	Prueba de disolución
F3	Aceclofenaco (100 mg) Flowlac (120 mg) Estearato de magnesio (4 mg)	No adecuada	Adecuada	-	-	-
F4	Aceclofenaco (100 mg) D-manitol (80 mg) Estearato de magnesio (4 mg)	No adecuada	Adecuada	-	-	-
F5	Aceclofenaco (100 mg) D-manitol (100 mg) Estearato de magnesio (4 mg)	No adecuada	Adecuada	-	-	-
F6	Aceclofenaco (100 mg) D-manitol (120 mg) Estearato de magnesio (4 mg)	No adecuada	Adecuada	-	-	-
F7	Aceclofenaco (100 mg) Flowlac (100 mg) Almidón de maíz (10 mg) Estearato de magnesio (4 mg)	Adecuada	Adecuada	No adecuada	-	-
F8	Aceclofenaco (100 mg) Flowlac (100 mg) Almidón de maíz (20 mg) Estearato de magnesio (4 mg)	Adecuada	Adecuada	No adecuada	-	-
F9	Aceclofenaco (100 mg) Flowlac (100 mg) Almidón de maíz (30 mg) Estearato de magnesio (4 mg)	Adecuada	Adecuada	No adecuada	-	-
F10	Aceclofenaco (100 mg) Flowlac (100 mg) MCC pH102 (10 mg) Estearato de magnesio (4 mg)	Adecuada	Adecuada	No adecuada	-	-
F11	Aceclofenaco (100 mg) Flowlac (100 mg) MCC pH102 (20 mg) Estearato de magnesio (4 mg)	Adecuada	Adecuada	No adecuada	-	-
F12	Aceclofenaco (100 mg) Flowlac (100 mg) MCC pH102 (30 mg) Estearato de magnesio (4 mg)	Adecuada	Adecuada	No adecuada	-	-
F13	Aceclofenaco (100 mg) Flowlac (100 mg) MCC pH102 (10 mg) Aerosil 200 (5 mg) Estearato de magnesio (4 mg)	Adecuada	Adecuada	Adecuada	No adecuada	-

Formulación		Prueba de friabilidad	Prueba de dureza	Prueba de fluidez	Prueba de disgregación	Prueba de disolución
F14	Aceclofenaco (100 mg) Flowlac (100 mg) MCC pH 102 (10 mg) Aerosil 200 (10 mg) Estearato de magnesio (4 mg)	Adecuada	Adecuada	Adecuada	No adecuada	-
F15	Aceclofenaco (100 mg) Flowlac (100 mg) MCC pH 102 (10 mg) Aerosil 200 (15 mg) Estearato de magnesio (4 mg)	Adecuada	Adecuada	Adecuada	No adecuada	-
F16	Aceclofenaco (100 mg) Flowlac (100 mg) MCC pH 102 (10 mg) Aerosil 300 (5 mg) Estearato de magnesio (4 mg)	Adecuada	Adecuada	Adecuada	No adecuada	-
F17	Aceclofenaco (100 mg) Flowlac (100 mg) MCC pH 102 (10 mg) Aerosil 300 (10 mg) Estearato de magnesio (4 mg)	Adecuada	Adecuada	Adecuada	No adecuada	-
F18	Aceclofenaco (100 mg) Flowlac (100 mg) MCC pH 102 (10 mg) Aerosil 300 (15 mg) Estearato de magnesio (4 mg)	Adecuada	Adecuada	Adecuada	No adecuada	-
F19	Aceclofenaco (100 mg) Flowlac (100 mg) MCC pH 102 (10 mg) SLS (5 mg) Estearato de magnesio (4 mg)	Adecuada	Adecuada	Adecuada	No adecuada	-
F20	Aceclofenaco (100 mg) Flowlac (100 mg) MCC pH 102 (10 mg) SLS (10 mg) Estearato de magnesio (4 mg)	Adecuada	Adecuada	Adecuada	No adecuada	-
F21	Aceclofenaco (100 mg) Flowlac (100 mg) MCC pH102 (10 mg) SLS (15 mg) Estearato de magnesio (4 mg)	Adecuada	Adecuada	Adecuada	No adecuada	-
F22	Aceclofenaco (100 mg) Flowlac (100 mg) MCC pH102 (10 mg) Talco (5 mg) Estearato de magnesio (4 mg)	Adecuada	Adecuada	Adecuada	No adecuada	-

Formulación		Prueba de friabilidad	Prueba de dureza	Prueba de fluidez	Prueba de disgregación	Prueba de disolución
F23	Aceclofenaco (100 mg) Flowlac (100 mg) MCC pH102 (10 mg) Talco (10 mg) Estearato de magnesio (4 mg)	Adecuada	Adecuada	Adecuada	No adecuada	-
F24	Aceclofenaco (100 mg) Flowlac (100 mg) MCC pH102 (10 mg) Talco (15 mg) Estearato de magnesio (4 mg)	Adecuada	Adecuada	Adecuada	No adecuada	-
F25	Aceclofenaco (100 mg) Flowlac (100 mg) MCC pH102 (10 mg) Aerosil 300 (5 mg) CL-PVP (5 mg) Estearato de magnesio (4 mg)	Adecuada	Adecuada	Adecuada	Adecuada	No adecuada
F26	Aceclofenaco (100 mg) Flowlac (100 mg) MCC pH102 (10 mg) Aerosil 300 (5 mg) CL-PVP (10 mg) Estearato de magnesio (4 mg)	Adecuada	Adecuada	Adecuada	Adecuada	No adecuada
F27	Aceclofenaco (100 mg) Flowlac (100 mg) MCC pH102 (10 mg) Aerosil 300 (5 mg) CL-PVP (15 mg) Estearato de magnesio (4 mg)	Adecuada	Adecuada	Adecuada	Adecuada	No adecuada
F28	Aceclofenaco (100 mg) Flowlac (100 mg) MCC pH102 (10 mg) Aerosil 300 (5 mg) CL-PVP (20 mg) Estearato de magnesio (4 mg)	Adecuada	Adecuada	Adecuada	Adecuada	No adecuada
F29	Aceclofenaco (100 mg) Flowlac (100 mg) MCC pH102 (10 mg) Aerosil 300 (5 mg) Croscarmelosa sódica (5 mg) Estearato de magnesio (4 mg)	Adecuada	Adecuada	Adecuada	Adecuada	No adecuada
F30	Aceclofenaco (100 mg) Flowlac (100 mg) MCC pH 102 (10 mg) Aerosil 300 (5 mg) Croscarmelosa sódica (10 mg) Estearato de magnesio (4 mg)	Adecuada	Adecuada	Adecuada	Adecuada	No adecuada

Formulación		Prueba de friabilidad	Prueba de dureza	Prueba de fluidez	Prueba de disgregación	Prueba de disolución
F31	Aceclofenaco (100 mg) Flowlac (100 mg) MCC pH102 (10 mg) Aerosil 300 (5 mg) Croscarmelosa sódica (15 mg) Estearato de magnesio (4 mg)	Adecuada	Adecuada	Adecuada	Adecuada	No adecuada
F32	Aceclofenaco (100 mg) Flowlac (100 mg) MCC pH102 (10 mg) Aerosil 300 (5 mg) Croscarmelosa sódica (20 mg) Estearato de magnesio (4 mg)	Adecuada	Adecuada	Adecuada	Adecuada	No adecuada
F33	Aceclofenaco (100 mg) Flowlac (100 mg) MCC pH 102 (10 mg) Aerosil 300 (5 mg) Almidón 1500 (5 mg) Estearato de magnesio (4 mg)	Adecuada	Adecuada	Adecuada	Adecuada	No adecuada
F34	Aceclofenaco (100 mg) Flowlac (100 mg) MCC pH102 (10 mg) Aerosil 300 (5 mg) Almidón 1500 (10 mg) Estearato de magnesio (4 mg)	Adecuada	Adecuada	Adecuada	Adecuada	No adecuada
F35	Aceclofenaco (100 mg) Flowlac (100 mg) MCC pH 102 (10 mg) Aerosil 300 (5 mg) Almidón 1500 (15 mg) Estearato de magnesio (4 mg)	Adecuada	Adecuada	Adecuada	Adecuada	No adecuada
F36	Aceclofenaco (100 mg) Flowlac (100 mg) MCC pH102 (10 mg) Aerosil 300 (5 mg) Almidón 1500 (20 mg) Estearato de magnesio (4 mg)	Adecuada	Adecuada	Adecuada	Adecuada	No adecuada
F37	Aceclofenaco (100 mg) Flowlac (100 mg) MCC pH102 (10 mg) Aerosil 300 (5 mg) CL-PVP (5 mg) Poloxámero (5 mg) Estearato de magnesio (4 mg)	Adecuada	Adecuada	Adecuada	Adecuada	No adecuada

Formulación		Prueba de friabilidad	Prueba de dureza	Prueba de fluidez	Prueba de disgregación	Prueba de disolución
F38	Aceclofenaco (100 mg) Flowlac (100 mg) MCC pH102 (10 mg) Aerosil 300 (5 mg) CL-PVP (10 mg) Poloxámero (7 mg) Estearato de magnesio (4 mg)	Adecuada	Adecuada	Adecuada	Adecuada	Adecuada
F39	Aceclofenaco (100 mg) Flowlac (100 mg) MCC pH102 (10 mg) Aerosil 300 (5 mg) CL-PVP (10 mg) Poloxámero (3 mg) Estearato de magnesio (4 mg)	Adecuada	Adecuada	Adecuada	Adecuada	No adecuada
F40	Aceclofenaco (100 mg) Flowlac (100 mg) MCC pH102 (10 mg) Aerosil 300 (5 mg) Gelucire 44/14 (5 mg) Estearato de magnesio (4 mg)	Adecuada	Adecuada	Adecuada	Adecuada	No adecuada
F41	Aceclofenaco (100 mg) Flowlac (100 mg) MCC pH102 (10 mg) Aerosil 300 (5 mg) Gelucire 44/14 (7 mg) Estearato de magnesio (4 mg)	Adecuada	Adecuada	Adecuada	Adecuada	No adecuada
F42	Aceclofenaco (100 mg) Flowlac (100 mg) MCC pH102 (10 mg) Aerosil 300 (5 mg) Gelucire 44/14 (10 mg) Estearato de magnesio (4 mg)	Adecuada	Adecuada	Adecuada	Adecuada	No adecuada
F43	Aceclofenaco (100 mg) Flowlac (100 mg) MCC pH102 (10 mg) Aerosil 300 (5 mg) CL-PVP (5 mg) Poloxámero (3 mg) Estearato de magnesio (4 mg)	Adecuada	Adecuada	Adecuada	Adecuada	Adecuada
F44	Aceclofenaco (100 mg) Flowlac (100 mg) MCC pH102 (10 mg) Aerosil 300 (5 mg) CL-PVP (10 mg) Poloxámero (8 mg) Estearato de magnesio (4 mg)	Adecuada	Adecuada	Adecuada	Adecuada	Adecuada

Formulación		Prueba de friabilidad	Prueba de dureza	Prueba de fluidez	Prueba de disgregación	Prueba de disolución
F45	Aceclofenaco (100 mg) Flowlac (100 mg) MCC pH102 (10 mg) Aerosil 300 (5 mg) CL-PVP (10 mg) Poloxámero (5 mg) Estearato de magnesio (4 mg)	Adecuada	Adecuada	Adecuada	Adecuada	Adecuada

Según los resultados de las pruebas, la crospovidona y el poloxámero son los más adecuados para un agente disgregante y un solubilizante, respectivamente, en términos de las propiedades físicas, y una relación de los dos componentes es lo más preferiblemente 1,2:1 a 1,7:1. Puede observarse que una formulación no es adecuada en términos de la velocidad de disolución cuando los dos componentes se incluyen más allá de la relación anteriormente mencionada.

Ejemplo experimental 4

Se determina una formulación de una parte de capa de liberación lenta midiendo propiedades físicas entre el aceclofenaco y cada excipiente en la formulación de la capa de liberación inmediata determinada en Ejemplo experimental 3.

- Método de preparación del gránulo de la capa de liberación lenta

Después de mezclar suficientemente 100,0 mg de un fármaco, aceclofenaco y cada excipiente, se añadieron 85,0 mg de HPMC como base de polímero y se mezclaron uniformemente en una mezcladora de polvo, y se pulverizaron con etanol, preparándose así gránulos húmedos.

Se usaron 10 ml de etanol para preparar 100 comprimidos típicos. Cuando sea necesario, puede disolverse una pequeña cantidad de la base de polímero de formulación en una mezcla de disolventes de agua o alcohol, y luego usarse para granular polvo.

Los gránulos preparados se secaron suficientemente en una estufa a 60 °C y se molieron uniformemente, y a continuación se añadió estearato de magnesio a los mismos para plastificar la preparación. Los gránulos mixtos de la capa de liberación inmediata fueron comprimidos usando una máquina de compresión giratoria para comprimidos bicapa en un comprimido bicapa que contenía aceclofenaco.

Se determinó una formulación de la parte de capa de liberación lenta de la preparación con F38 de la parte de capa de liberación inmediata determinada en la Tabla 4. Según los resultados de la prueba, la fluidez de los gránulos durante la preparación del comprimido bicapa y la dureza del comprimido aumentaron dependiendo de un contenido de lactosa o celulosa microcristalina, y para tener una velocidad de disolución que durara durante 24 horas, los componentes de HPMC 2280 y 2910 se usaron juntos en una relación de aproximadamente 4:1 como base de polímero independiente del pH. Con referencia a los resultados de las pruebas, pudo confirmarse que un perfil de disolución de aceclofenaco de la parte de liberación lenta dependió de una relación del contenido de una base de liberación lenta, HPMC y un carbómero. Por tanto, el perfil de disolución según la relación de HPMC y carbómero adicional se confirmó como se describirá en el siguiente Ejemplo experimental 5. Según la siguiente prueba, parece que se prefieren F28, F29 y F30.

[Tabla 5]

Formulación	de	Capa de liberación lenta	Prueba de dureza	Prueba de fluidez	Prueba de disolución
F1	Capa liberación inmediata	Aceclofenaco (100 mg) Kolidone SR (20 mg) Estearato de magnesio (4 mg)	Adecuada	No adecuada	-
F2	Capa liberación inmediata	Aceclofenaco (100 mg) Kolidone SR (30 mg) Estearato de magnesio (4 mg)	Adecuada	No adecuada	-

ES 2 561 085 T3

Formulación			Prueba de dureza	Prueba de fluidez	Prueba de disolución
	Capa de liberación inmediata	Capa de liberación lenta			
F3	Estearato de magnesio (4 mg)	Aceclofenaco (100 mg) Kolidone SR (40 mg) Estearato de magnesio (4 mg)	Adecuada	No adecuada	-
F4	Aceclofenaco (100 mg) Flowlac (100 mg) MCC pH 102(10 mg) Aerosil 300 (5 mg)	Aceclofenaco (100 mg) HPMC 2208 (100.000 cps, 20 mg) Estearato de magnesio (4 mg)	Adecuada	No adecuada	-
F5	CL-PVP (10 mg) Poloxámero (7 mg) Estearato de magnesio (4 mg)	Aceclofenaco (100 mg) HPMC 2208 (100.000 cps, 30 mg) Estearato de magnesio (4 mg)	Adecuada	No adecuada	-
F6		Aceclofenaco (100 mg) HPMC 2208 (100.000 cps, 40 mg) Estearato de magnesio (4 mg)	Adecuada	No adecuada	-
F7	Aceclofenaco (100 mg) Flowlac (100 mg) MCC pH102 (10 mg) Aerosil 300 (5 mg)	Aceclofenaco (100 mg) HPMC 2208 (100.000 cps, 20 mg) Lactosa (50 mg) Estearato de magnesio (4 mg)	Adecuada	Adecuada	-
F8	CL-PVP (10 mg) Poloxámero (7 mg) Estearato de magnesio (4 mg)	Aceclofenaco (100 mg) HPMC 2208 (100.000 cps, 20 mg) Lactosa (60 mg) Estearato de magnesio (4 mg)	Adecuada	Adecuada	No adecuada
F9		Aceclofenaco (100 mg) HPMC 2208 (100.000 cps, 20 mg) Lactosa (70 mg) Estearato de magnesio (4 mg)	Adecuada	Adecuada	No adecuada
F10	Aceclofenaco (100 mg) Flowlac (100 mg) MCC pH102 (10 mg) Aerosil 300 (5 mg)	Aceclofenaco (100 mg) HPMC 2208 (100.000 cps, 20 mg) MCC pH 101 (50 mg) Estearato de magnesio (4 mg)	Adecuada	Adecuada	No adecuada
F11	CL-PVP (10 mg) Poloxámero (7 mg) Estearato de magnesio (4 mg)	Aceclofenaco (100 mg) HPMC 2208 (100.000 cps, 20 mg) MCC pH 101 (60 mg) Estearato de magnesio (4 mg)	Adecuada	Adecuada	No adecuada
F12		Aceclofenaco (100 mg) HPMC 2208 (100.000 cps, 20 mg) MCC pH 101 (70 mg) Estearato de magnesio (4 mg)	Adecuada	Adecuada	No adecuada

Formulación		Prueba de dureza	Prueba de fluidez	Prueba de disolución	
de liberación inmediata	Capa de liberación lenta				
F13	Aceclofenaco (100 mg) Flowlac (100 mg) MCC pH102 (10 mg) Aeroperl 300 (5 mg)	Aceclofenaco (100 mg) HPMC 2208 (100.000 cps, 20 mg) MCC pH 101 (60 mg) Carbómero (3 mg) Estearato de magnesio (4 mg)	Adecuada	Adecuada	No adecuada
F14	CL-PVP (10 mg) Poloxámero (7 mg) Estearato de magnesio (4 mg)	Aceclofenaco (100 mg) HPMC 2208 (100.000 cps, 20 mg) MCC pH 101 (60 mg)\ Carbómero (4 mg) Estearato de magnesio (4 mg)	Adecuada	Adecuada	No adecuada
F15		Aceclofenaco (100 mg) HPMC 2208 (100.000 cps, 20 mg) MCC pH 101 (60 mg) Carbómero (5 mg) Estearato de magnesio (4 mg)	Adecuada	Adecuada	No adecuada
F16	Aceclofenaco (100 mg) Flowlac (100 mg) MCC pH102 (10 mg) Aeroperl 300 (5 mg) CL-PVP (10 mg)	Aceclofenaco (100 mg) HPMC 2208 (100.000 cps, 20 mg) MCC pH 101 (60 mg) Carbómero (3 mg) Poloxámero 407 (5 mg) Estearato de magnesio (4 mg)	Adecuada	Adecuada	No adecuada
F17	Poloxámero (7 mg) Estearato de magnesio (4 mg)	Aceclofenaco (100 mg) HPMC 2208 (100.000 cps, 20 mg) MCC pH 101 (60 mg) Carbómero (3 mg) Poloxámero 407 (6 mg) Estearato de magnesio (4 mg)	Adecuada	Adecuada	No adecuada
F18		Aceclofenaco (100 mg) HPMC 2208 (100.000 cps, 20 mg) MCC pH 101 (60 mg) Carbómero (3 mg) Poloxámero 407 (7 mg) Estearato de magnesio (4 mg)	Adecuada	Adecuada	No adecuada
F19	Aceclofenaco (100 mg) Flowlac (100 mg) MCC pH102 (10 mg) Aeroperl 300 (5 mg) CL-PVP (10 mg) Poloxámero (7 mg)	Aceclofenaco (100 mg) HPMC 2208 (100.000 cps, 20 mg) MCC pH 101 (60 mg) Carbómero (3 mg) Poloxámero 407 (6 mg) HPMC 2910 (5 mg) Estearato de magnesio (4 mg)	Adecuada	Adecuada	No adecuada

ES 2 561 085 T3

Formulación		Prueba de dureza	Prueba de fluidez	Prueba de disolución	
	de				
	Capa de liberación inmediata	Capa de liberación lenta			
F20	Estearato de magnesio (4 mg)	Aceclofenaco (100 mg) HPMC 2208 (100.000 cps, 20 mg) MCC pH 101 (60 mg) Carbómero (3 mg) Poloxámero 407 (6 mg) HPMC 2910 (6 mg) Estearato de magnesio (4 mg)	Adecuada	Adecuada	No adecuada
F21		Aceclofenaco (100 mg) HPMC 2208 (100.000 cps, 20 mg) MCC pH 101 (60 mg) Carbómero (3 mg) Poloxámero 407 (6 mg) HPMC 2910 (7 mg) Estearato de magnesio (4 mg)	adecuada	Adecuada	No adecuada
F22	Aceclofenaco (95 mg) Flowlac (100 mg) MCC pH102 (10 mg) Aeroperl 300 (5 mg) CL-PVP (10 mg) Poloxámero (7 mg) Estearato de magnesio (4 mg)	Aceclofenaco (105 mg) HPMC 2208 (100.000 cps, 20 mg) MCC pH 101 (60 mg) Carbómero (3 mg) Poloxámero 407 (6 mg) HPMC 2910 (5 mg) Estearato de magnesio (4 mg)	Adecuada	Adecuada	No adecuada
F23	Aceclofenaco (90 mg) Flowlac (100 mg) MCC pH102 (10 mg) Aerosil 300 (5 mg) CL-PVP (10 mg) Poloxámero (7 mg) Estearato de magnesio (4 mg)	Aceclofenaco (110 mg) HPMC 2208 (100.000 cps, 20 mg) MCC pH 101 (60 mg) Carbómero (3 mg) Poloxámero 407 (6 mg) HPMC 2910 (6 mg) Estearato de magnesio (4 mg)	Adecuada	Adecuada	No adecuada
F24	Aceclofenaco (85 mg) Flowlac (100 mg) MCC pH102 (10 mg) Aeroperl 300 (5 mg) CL-PVP (10 mg) Poloxámero (7 mg) Estearato de magnesio (4 mg)	Aceclofenaco (115 mg) HPMC 2208 (100.000 cps, 20 mg) MCC pH 101 (60 mg) Carbómero (3 mg) Poloxámero 407 (6 mg) HPMC 2910 (7 mg) Estearato de magnesio (4 mg)	Adecuada	Adecuada	No adecuada

Formulación		Prueba de dureza	Prueba de fluidez	Prueba de disolución	
	Capa de liberación inmediata de Capa de liberación lenta				
F25	Aceclofenaco (115 mg) Flowlac (85 mg) MCC pH102 (24 mg) Aeroperl 300 (10 mg) CL-PVP (8 mg) Poloxámero (10 mg) Estearato de magnesio (4 mg)	Aceclofenaco (85 mg) HPMC 2208 (100.000 cps, 20 mg) MCC pH 101 (60 mg) Carbómero (3 mg) Poloxámero 407 (6 mg) HPMC 2910 (5 mg) Estearato de magnesio (4 mg)	Adecuada	Adecuada	No adecuada
F26	Aceclofenaco (118 mg) Flowlac (85 mg) MCC pH102 (24 mg) Aeroperl 300 (10 mg) CL-PVP (8 mg) Poloxámero (10 mg) Estearato de magnesio (4 mg)	Aceclofenaco (90 mg) HPMC 2208 (100.000 cps, 20 mg) MCC pH 101 (60 mg) Carbómero (3 mg) Poloxámero 407 (6 mg) HPMC 2910 (6 mg) Estearato de magnesio (4 mg)	Adecuada	Adecuada	No adecuada
F27	Aceclofenaco (105 mg) Flowlac (85 mg) MCC pH102 (24 mg) Aeroperl 300 (10 mg) CL-PVP (8 mg) Poloxámero (10 mg) Estearato de magnesio (4 mg)	Aceclofenaco (95 mg) HPMC 2208 (100.000 cps, 20 mg) MCC pH 101 (60 mg) Carbómero (3 mg) Poloxámero 407 (6 mg) HPMC 2910 (7 mg) Estearato de magnesio (4 mg)	Adecuada	Adecuada	No adecuada
F28	Aceclofenaco (95 mg) Flowlac (85 mg) MCC pH102 (24 mg) Aeroperl 300 (10 mg) CL-PVP (8 mg) Poloxámero (10 mg) Estearato de magnesio (4 mg)	Aceclofenaco (105 mg) HPMC 2208 (100.000 cps, 22 mg) MCC pH 101 (60 mg) Carbómero (3 mg) Poloxámero 407 (6 mg) HPMC 2910 (5 mg) Estearato de magnesio (4 mg)	Adecuada	Adecuada	Adecuada
F29	Aceclofenaco (95 mg) Flowlac (85 mg) MCC pH102 (24 mg) Aeroperl 300 (10 mg) CL-PVP (8 mg) Poloxámero (10 mg) Estearato de magnesio (4 mg)	Aceclofenaco (105 mg) HPMC 2208 (100.000 cps, 24 mg) MCC pH 101 (60 mg) Carbómero (3 mg) Poloxámero 407 (6 mg) HPMC 2910 (6 mg) Estearato de magnesio (4 mg)	Adecuada	Adecuada	Adecuada

Formulación		Prueba de dureza	Prueba de fluidez	Prueba de disolución	
de liberación inmediata	Capa de liberación lenta				
F30	Aceclofenaco (95 mg) Flowlac (85 mg) MCC pH102 (24 mg) Aeroperl 300 (10 mg) CL-PVP (8 mg) Poloxámero (10 mg) Estearato de magnesio (4 mg)	Aceclofenaco (105 mg) HPMC 2208 (100.000 cps, 26 mg) MCC pH 101 (60 mg) Carbómero (3 mg) Poloxámero 407 (6 mg) HPMC 2910 (7 mg) Estearato de magnesio (4 mg)	Adecuada	Adecuada	Adecuada

[Ejemplos 1 a 14] Determinación de la preparación de formulación

- Una mezcla de componentes para la capa de liberación inmediata según una formulación que va a mostrarse en la Tabla 6 se comprimó principalmente para obtener un comprimido que tuviera una dureza de aproximadamente 2 a 3 kp, después los componentes para la capa de liberación lenta se rellenaron de la compresión primaria, y se realizó la compresión secundaria para obtener un comprimido que tuviera una dureza de aproximadamente 8 a 12 kp, preparándose así un comprimido bicapa. El espécimen preparado se sometió a una prueba de disolución *in vitro* por el método que va a describirse a continuación.
- Se determinó una formulación de la parte de liberación lenta como F30 en el Ejemplo experimental 4, y se realizó el Ejemplo experimental 5 para determinar un contenido detallado del excipiente. Pudo encontrarse que, cuando una capa de liberación lenta y una capa de liberación inmediata se prepararon juntas al mismo tiempo, HPMC2208 usada sola mostró un perfil de disolución más preferible que una mezcla de HPMC2208 y HPMC2910, que se usaron como base de liberación lenta, en la parte de liberación lenta. Además, cuando se añadió PVP K30, que se usó como aditivo soluble en agua, se obtuvo un perfil de disolución incluso más preferible. Además, se obtuvo un perfil de disolución más preferible de un comprimido bicapa compuesto de una parte de liberación lenta y una parte de liberación inmediata, que contuvo Flowlac solo en la formulación del mismo determinado en el Ejemplo experimental 3.
- Prueba de velocidad de disolución
- Espécimen: Comprimidos bicapa preparados en los ejemplos
- Líquido para la prueba de disolución: Segundo líquido (pH 6,8) usado en la prueba de disgregación según la Farmacopea Coreana, 900 ml, 37 ± 0,5 °C
- Método de disolución: Segundo método (método de palas) usado en la prueba de disolución según la Farmacopea Coreana, 50 ciclos por minuto

[Tabla 6]

		Ejemplo 1	Ejemplo 2	Ejemplo 3	Ejemplo 4	Ejemplo 5	Ejemplo 6	Ejemplo 7
Parte de liberación lenta	Aceclofenaco	105,0	105,0	105,0	105,0	105,0	105,0	105,0
	MCC 101	60,0	60,0	60,0	60,0	60,0	60,0	60,0
	HPMC 2208	22,0	22,0	24,0	24,0	25,0	25,0	25,0
	Carbómero	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0
	Poloxámero	7,0	7,0	7,0	7,0	7,0	7,0	7,0
	PVP K30	0,0	0,0	0,0	0,0	3,0	5,0	7,0
	HPMC 2910	7,0	6,0	3,0	0,0	0,0	0,0	0,0
	s-Mg	4,0	4,0	4,0	6,0	8,0	10,0	10,0
	Peso final	208,0	207,0	206,0	205,0	211,0	215,0	217,0
Parte de liberación inmediata	Aceclofenaco	95,0	95,0	95,0	95,0	95,0	95,0	95,0
	Flowlac	85,0	85,0	85,0	85,0	85,0	85,0	85,0
	MCC pH102	24,0	24,0	24,0	24,0	24,0	24,0	24,0
	AEROPERL 300	10,0	10,0	10,0	5,0	5,0	5,0	5,0
	CL-PVP	8,0	8,0	8,0	8,0	8,0	8,0	8,0
	Poloxámero 407	10,0	10,0	10,0	10,0	10,0	10,0	10,0
	s-Mg	4,0	4,0	4,0	4,0	4,0	4,0	4,0
		Peso final	236,0	236,0	236,0	236,0	236,0	236,0
	Peso total	444,0	443,0	442,0	441,0	447,0	451,0	452,0

		Ejemplo 1	Ejemplo 2	Ejemplo 3	Ejemplo 4	Ejemplo 5	Ejemplo 6	Ejemplo 7
--	--	-----------	-----------	-----------	-----------	-----------	-----------	-----------

		Ejemplo 8	Ejemplo 9	Ejemplo 10	Ejemplo 11	Ejemplo 12	Ejemplo 13	Ejemplo 14
Parte de liberación lenta	Aceclofenaco	120,0	120,0	120,0	120,0	120,0	120,0	120,0
	MCC 101	70,0	70,0	70,0	70,0	70,0	70,0	70,0
	HPMC 2208	25,0	25,0	25,0	25,0	25,0	25,0	25,0
	Carbómero	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0
	Poloxámero	7,0	7,0	7,0	7,0	7,0	7,0	7,0
	PVP K30	7,0	7,0	7,0	7,0	7,0	7,0	7,0
	HPMC 2910	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
	s-Mg	10,0	10,5	10,5	10,5	10,5	10,5	10,5
Peso final	242,0	242,5	242,5	242,5	242,5	242,5	242,5	
Parte de liberación inmediata	Aceclofenaco	80,0	80,0	80,0	80,0	80,0	80,0	80,0
	Flowlac	85,0	70,0	60,0	90,0	90,0	90,0	90,0
	MCC pH102	24,0	44,0	54,0	20,0	10,0	5,0	0,0
	AEROPERL 300	5,0	5,0	5,0	5,0	5,0	5,0	5,0
	CL-PVP	8,0	8,0	8,0	8,0	8,0	8,0	8,0
	Poloxámero 407	10,0	10,0	10,0	10,0	10,0	10,0	10,0
	s-Mg	4,0	4,0	4,0	4,0	4,0	4,0	4,0
	Peso final	216,0	221,0	221,0	217,0	207,0	202,0	197,0
Peso total	458,0	463,0	463,0	459,0	449,0	444,0	439,0	

[Ejemplo experimental 5] Confirmación de los perfiles de disolución según contenidos de HPMC y carbómero

- 5 Se preparó un comprimido bicapa comprimiendo componentes mezclados en una relación de capas de liberación inmediata y lenta según una composición mostrada en la Tabla 7 para tener una dureza de aproximadamente 8 a 12 kp. El espécimen preparado se sometió a una prueba de velocidad de disolución *in vitro* según el método que va a ser descrito a continuación. Los resultados de las pruebas confirman que un perfil de disolución de aceclofenaco disminuye gradualmente a medida que aumenta el contenido de una base de polímero independiente del pH, que es HPMC2208, en la parte de liberación lenta. Se determinó que, entre los ejemplos, el Ejemplo 2 era adecuado porque el perfil de disolución de aceclofenaco se mostró uniforme y consistente durante 24 horas en el contenido de HPMC2208 usado en el Ejemplo 2. Se observó el cambio en la velocidad de disolución de la formulación en el Ejemplo 2 según el aumento en el contenido de otro carbómero, el cual era una base de liberación lenta, y, por tanto, se determinó que los Ejemplos 7 y 8 que muestran una diferencia significativa del Ejemplo 2 fueron adecuados en términos del perfil de disolución de aceclofenaco según el peso de carbómero.

- Prueba de velocidad de disolución

Espécimen: Comprimidos bicapa preparados en los ejemplos

Líquido para la prueba de disolución: Segundo líquido (pH 6,8) usado en la prueba de disgregación según la Farmacopea Coreana, 900 ml, 37 ± 0,5 °C

- 20 Método de disolución: Segundo método (método de palas) usado en la prueba de disolución según la Farmacopea Coreana, 50 ciclos por minuto

Perfiles de disolución según cantidades de HPMC

[Tabla 7]

Componentes	Ejemplo 1		Ejemplo 2		Ejemplo 3		Ejemplo 4		Ejemplo 5	
	Cantidad (g)	Relación de cantidad (%)	Cantidad (g)	Relación de cantidad (%)	Cantidad (g)	Relación de cantidad (%)	Cantidad (g)	Relación de cantidad (%)	Cantidad (g)	Relación de cantidad (%)
Capa de liberación inmediata	Acetofenaco	80,00	19,6	18,5	80,00	17,8	80,00	17,1	80,00	16,0
	MCC 101	70,9	17,3	16,4	70,9	15,8	70,9	15,1	70,9	14,2
	PVP K30	9,4	2,3	2,2	9,4	2,1	9,4	2,0	9,4	1,9
Capa de liberación lenta	Croscarmelosa sódica (post)	4,8	1,2	4,8	1,1	4,8	1,1	4,8	4,8	1,0
	Croscarmelosa sódica (post)	1,5	0,4	1,5	0,3	1,5	0,3	1,5	1,5	0,3
	Estearato de magnesio	4,80	1,2	4,80	1,1	4,80	1,1	4,80	4,80	1,0
Peso total	Acetofenaco	120,00	29,6	120,00	27,7	120,00	26,7	120,00	120,00	24,1
	HPMC (100.000 cps)	30,00	7,3	53,00	12,2	70,00	15,6	90,00	120,00	24,1
	Carbómero	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Perfiles de disolución según contenidos de carbómero	MCC 101	70,00	17,1	70,00	16,2	70,00	15,6	70,00	70,00	14,0
	PVP K30	7,00	1,7	7,00	1,6	7,00	1,6	7,00	7,00	1,4
	Estearato de magnesio	10,40	2,5	10,40	2,4	10,40	2,3	10,40	10,40	2,1
Peso total	408,8	100,00	432,8	100,00	448,8	100,00	468,8	498,8	100,00	

[Tabla 8]

Componentes	Ejemplo 1		Ejemplo 2		Ejemplo 3		Ejemplo 4		Ejemplo 5	
	Cantidad (g)	Relación de cantidad (%)	Cantidad (g)	Relación de cantidad (%)	Cantidad (g)	Relación de cantidad (%)	Cantidad (g)	Relación de cantidad (%)	Cantidad (g)	Relación de cantidad (%)
Capa de liberación inmediata	Acetiofenaco	80,00	18,5	18,4	80,00	18,4	80,00	18,4	80,00	18,3
	MCC 101	70,9	16,4	16,3	70,9	16,3	70,9	16,3	70,9	16,2
	PVP K30	9,4	2,2	2,2	9,4	2,2	9,4	2,2	9,4	2,2
Capa de liberación lenta	Croscarmelosa sódica (post)	4,8	1,1	1,1	4,8	1,1	4,8	1,1	4,8	1,1
	Croscarmelosa sódica (post)	1,5	0,3	1,5	0,3	1,5	0,3	1,5	1,5	0,3
	Estearato de magnesio	4,80	1,1	4,80	1,1	4,80	1,1	4,80	4,80	1,1
Peso total	Acetiofenaco	120,00	27,7	27,7	120,00	27,6	120,00	27,5	120,00	27,5
	HPMC (100.000 cps)	53,00	12,2	53,00	12,2	53,00	12,2	53,00	53,00	12,1
	Carbómero	1,00	0,2	2,00	0,5	3,00	0,7	4,00	5,00	1,1
	MCC 101	70,00	16,2	70,00	16,1	70,00	16,16	70,00	70,00	16,0
	PVP K30	7,00	1,6	7,00	1,6	7,00	1,6	7,00	7,00	1,6
Peso total	Estearato de magnesio	10,40	2,4	10,40	2,4	10,40	2,4	10,40	10,40	2,4
		432,8	100,00	433,8	100,00	434,8	100,00	435,8	436,8	100,00

[Ejemplo experimental 6] Confirmación de los perfiles de disolución según la relación de cantidades de capas de liberación inmediata y lenta

Se preparó un comprimido bicapa preparando gránulos mixtos respectivos de partes de capas de liberación inmediata y lenta como se describe en los Ejemplos 1 a 14, mezclando así componentes de capas de liberación inmediata y lenta según una formulación mostrada en la Tabla 9, y comprimiendo los componentes mixtos en un comprimido para tener una dureza de aproximadamente 8 a 12 kp. El espécimen comprimido se sometió a una prueba de velocidad de disolución *in vitro* según el método de prueba que va a describirse a continuación. La prueba se realizó para observar una velocidad de disolución según una relación del contenido de aceclofenaco en las capas de liberación inmediata y lenta basándose en el Ejemplo 8 en la Tabla 8. Una formulación que muestra la velocidad de disolución temprana y el perfil de disolución uniforme de 24 horas de aceclofenaco tuvo una relación de aceclofenaco en las partes de liberación lenta e inmediata de 3:1 a 1:1, y preferiblemente 1,3:1. Es decir, parece que la formulación más adecuada es la muestra 4 en la Tabla 4.

- Prueba de velocidad de disolución

Espécimen: Comprimidos bicapa preparados en los ejemplos

Líquido para la prueba de disolución: Segundo líquido (pH 6,8) usado en la prueba de disgregación según la Farmacopea Coreana, 900 ml, $37 \pm 0,5$ °C

Método de disolución: Segundo método (método de palas) usado en la prueba de disolución según la Farmacopea Coreana, 50 ciclos por minuto.

[Tabla 9]

		S1	S2	S3	S4
Parte de disolución lenta	Aceclofenaco	150	135	120	115
	MCC 101	74,8	67,3	59,8	57,5
	HPMC 2208	66,3	59,7	53	51
	Carbómero	3,6	3,3	2,9	2,8
	Poloxámero	0	0	0	0
	PVP K30	8,7	7,84	7	6,7
	HPMC 2910	0	0	0	0
	s-Mg	13	11,7	10,4	10
	Peso total	316,4	284,84	253,1	243
Parte de disolución inmediata	Aceclofenaco	50	65	80	85
	MCC 101	51	65,7	70,9	86,45
	PVP K30	6,8	8,7	9,4	11,5
	Croscarmelosa de Na (Pre-mezcla)	3,4	4,4	4,8	5,8
	Croscarmelosa de Na (Post-mezcla)	1,1	1,5	1,5	1,9
	Poloxámero 407	0	0	0	0
	s-Mg	3,4	4,6	4,8	5,8
		Peso total	115,7	149,9	171,4
	Peso total	432,1	434,74	424,5	439,45

[Ejemplo experimental 7] Confirmación de los perfiles de disolución según la cantidad de solubilizante usada

Se preparó un comprimido bicapa mezclando componentes según una cantidad de un solubilizante usado según una formulación mostrada en la Tabla 10 y comprimiendo los componentes mezclados en un comprimido para tener una dureza de aproximadamente 8 a 12 kp. El espécimen comprimido se sometió a una prueba de velocidad de disolución *in vitro* según el método de prueba que va a describirse a continuación. Para confirmar la velocidad de disolución temprana más ideal del aceclofenaco, se observó el cambio en la velocidad de disolución aumentando una cantidad del solubilizante. Como solubilizante se usó poloxámero el cual aumenta la solubilidad del aceclofenaco y genera cantidades de sustancias de reblandecimiento más pequeñas, y se confirmó que la velocidad de disolución temprana del aceclofenaco aumentó con un contenido creciente de poloxámero. Sin embargo, puede observarse mediante la siguiente prueba que, cuando el contenido de poloxámero aumentó a un cierto nivel, y específicamente, una relación de un cantidad de poloxámero basada en partes totales en peso del comprimido fue más allá de 37,5:1, la velocidad de disolución temprana del aceclofenaco no aumentó más.

- Prueba de velocidad de disolución

Espécimen: Comprimidos bicapa preparados en los ejemplos

Líquido para la prueba de disolución: Segundo líquido (pH 6,8) usado en la prueba de disgregación según la Farmacopea Coreana, 900 ml, $37 \pm 0,5$ °C

Método de disolución: Segundo método (método de palas) usado en la prueba de disolución según la Farmacopea Coreana, 50 ciclos por minuto

[Tabla 10]

		S4	S5	S6	S7
Parte de liberación lenta	Aceclofenaco	115	115	115	115
	MCC 101	57,5	57,5	57,5	57,5
	HPMC 2208	51	51	51	51
	Carbómero	2,8	2,8	2,8	2,8
	Poloxámero	0	3	6	9
	PVP K30	6,7	6,7	6,7	6,7
	HPMC 2910	0	0	0	0
	s-Mg	10	10	10	10
	Peso total	243	246	249	252
Parte de liberación inmediata	Aceclofenaco	85	85	85	85
	MCC 101	86,45	86,45	86,45	86,45
	PVP K30	11,5	11,5	11,5	11,5
	Croscarmelosa de Na (Pre-mezcla)	5,8	5,8	5,8	5,8
	Croscarmelosa de Na (Post-mezcla)	1,9	1,9	1,9	1,9
	Poloxámero 407	0	3	6	9
	s-Mg	5,8	5,8	5,8	5,8
	Peso total	194,45	199,45	202,45	205,45
Peso total		439,45	445,45	451,45	457,45

[Ejemplo experimental 8] Confirmación de perfiles de disolución según pH

5 Se preparó un comprimido bicapa preparando gránulos mixtos de capas de liberación inmediata y lenta según la muestra 6 probada en el Ejemplo experimental 7, y comprimiendo los gránulos mixtos en un comprimido. El espécimen comprimido y el comprimido comercialmente disponible, Airtal™ (como aceclofenaco 100 mg/comprimido, Daewoong Pharmaceutical Co., Ltd.), se sometieron a una prueba *in vitro* según el método de prueba que va a describirse a continuación para confirmar los perfiles de disolución de un comprimido de liberación lenta de aceclofenaco según el cambio de pH. Se observó que la disolución se mostró consistente y uniforme independientemente del pH ya que la muestra 6 de la presente invención usó poloxámero como solubilizante, un carbómero como base de polímero dependiente del pH, y HPMC2208 como base de polímero independiente del pH. Además, se confirmó el perfil de disolución de un comprimido de Airtal™, que estaba comercialmente disponible como ejemplo comparativo, junto con el perfil de disolución de la muestra 6, y se confirmó claramente que hubo diferencias en los perfiles de disolución entre el espécimen de muestra 6 y Airtal™. Airtal™ mostró un bajo perfil de disolución a pH 1,2 y un alto perfil de disolución a pH 6,8, que fue el mismo que las propiedades físicas de aceclofenaco, a diferencia del espécimen de Muestra 6. Por otra parte, el espécimen de la Muestra 6 mostró una velocidad de disolución mayor del 10 % que Airtal™, la cual se usó como ejemplo comparativo, a pH 1,2 y pH 4,0. A partir de un resultado tal, se esperaba que el espécimen de la Muestra 6 mostrara mayor absorción que el ejemplo comparativo, Airtal™, en un cuerpo vivo, que está bajo una condición ácida. Además, el espécimen de la Muestra 6 mostró perfiles de disolución más uniforme y consistentemente mantenidos que el ejemplo comparativo, Airtal™, a pH 6,8 y en agua, y, por tanto, se esperó que la biodisponibilidad del aceclofenaco se mostrara consistentemente durante 24 horas.

- Prueba de velocidad de disolución

Espécimen: Comprimidos bicapa preparados en los ejemplos

25 Líquido para la prueba de disolución: Segundo líquido (pH 6,8) usado en la prueba de disgregación según la Farmacopea Coreana, 900 ml, 37 ± 0,5 °C

Método de disolución: Segundo método (método de palas) usado en la prueba de disolución según la Farmacopea Coreana, 50 ciclos por minuto.

30 [Ejemplo experimental 9] Prueba preclínica según la cantidad de solubilizante usada

La farmacocinéticas (PKs) del aceclofenaco según una cantidad de un solubilizante (un grado de solubilización) fueron confirmadas por la prueba preclínica que va a describirse a continuación con el comprimido de liberación lenta de aceclofenaco de la Muestra 6 en el Ejemplo experimental 7. Cuando las PKs del aceclofenaco fueron confirmadas con el comprimido Airtal™ del ejemplo comparativo, y la Muestra 6 de un perro beagle según el siguiente método de prueba, pudo confirmarse que, al igual que los resultados *in vitro*, $C_{máx}$ aumentó y $t_{máx}$ de aceclofenaco se retardó debido a la preparación de liberación lenta, ya que la cantidad de solubilizante, poloxámero, aumentó a un cierto nivel. Esto era de esperar como resultado correspondiente a la solución de problemas técnicos de la presente invención, y se confirmaron efectos óptimos de una prueba clínica, la cual es el objetivo final de la presente invención, basándose en la prueba anteriormente descrita.

- Método de prueba

Se administraron una sustancia de prueba (aceclofenaco 200 mg) y 100 mg de Airtal™ comercialmente disponible por vía oral uno tras otro en una forma de dosificación de comprimidos a cada uno de los perros beagle (n=6), y se tomó una muestra de sangre de cada perro en momentos predeterminados para separar el suero. Posteriormente, se midió la

concentración de aceclofenaco en el suero del perro beagle. Como parámetros farmacocinéticos se estimaron ABC_t (concentración en sangre desde el momento de la administración (t) hasta medir la concentración final en sangre-curva del área bajo el tiempo), ABC_∞ (concentración en sangre desde el momento de la administración hasta tiempo infinito-curva del área bajo el tiempo), $C_{m\acute{a}x}$ (máxima concentración en sangre), $t_{m\acute{a}x}$ (tiempo hasta la máxima concentración en sangre) y $t_{1/2}$ (semivida de eliminación en sangre) usando el programa BA Calc 2007. Los valores obtenidos dividiendo ABC_∞ y $C_{m\acute{a}x}$ entre contenidos de dosis se representaron como $ABC_i/dosis$ y $m\acute{a}x/dosis$, y se representó una relación de ABC_t y ABC_i como ABC_t/ABC_i . Se confirmaron significancias entre sustancias por una prueba de la t de Student con un intervalo de confianza del 95 %, y los resultados se muestran en la Tabla 9.

[Ejemplo experimental 10] Prueba clínica según la formulación optimizada de preparación

Para evaluar la equivalencia farmacodinámica entre Airtal™ (como un comprimido de aceclofenaco de 100 mg, Daewoong Pharmaceutical Co., Ltd.) comercialmente disponible como un comprimido de aceclofenaco y el espécimen de la Muestra 6 en el Ejemplo experimental 7, 42 voluntarios masculinos sanos de entre las edades de 20 y 55 seleccionados según patrones de selección y de exclusión para propuestas de prueba clínica se dividieron en 6 grupos de 7 personas cada uno, y se sometieron a aleatorización, publicización, administración única y ensayo clínico de diseño de Williams de 3 periodos de 3 tratamientos bajo las siguientes condiciones en el primer, segundo y tercer periodos. Los resultados se muestran en la Tabla 11.

- Condiciones de prueba

Espécimen: Ejemplo experimental 7 y comprimido de Airtal™

Sujetos por grupo: 6 grupos que tienen 7 personas cada uno, total 42 personas.

[Tabla 11]

Grupo	Nº. de sujetos (personas)	Primer periodo	Segundo periodo	Tercer periodo
A	7	Airtal™ (estómago vacío)	Ejemplo experimental 7 (estómago vacío)	Ejemplo experimental 7 (después de las comidas)
B	7	Ejemplo experimental 7 (después de las comidas)	Airtal™ (estómago vacío)	Ejemplo experimental 7 (estómago vacío)
C	7	Ejemplo experimental 7 (estómago vacío)	Ejemplo experimental 7 (después de las comidas)	Airtal™ (estómago vacío)
D	7	Ejemplo experimental 7 (después de las comidas)	Ejemplo experimental 7 (estómago vacío)	Airtal™ (estómago vacío)
E	7	Ejemplo experimental 7 (estómago vacío)	Airtal™ (estómago vacío)	Ejemplo experimental 7 (después de las comidas)
F	7	Airtal™ (estómago vacío)	Ejemplo experimental 7 (después de las comidas)	Ejemplo experimental 7 (estómago vacío)

Administración:

En el día de administración (1d) del primer periodo, un comprimido de Airtal™ producido por Daewoong Pharmaceutical Co., Ltd. se administró a un sujeto del Grupo A dos veces al día con el estómago vacío, un comprimido del Ejemplo experimental 7 se administró a un sujeto del Grupo B una vez al día después de las comidas, un comprimido del Ejemplo experimental 7 se administró a un sujeto del Grupo C una vez al día con el estómago vacío, un comprimido del Ejemplo experimental 7 se administró a un sujeto del Grupo D una vez al día después de las comidas, un comprimido del Ejemplo experimental 7 se administró a un sujeto del Grupo E una vez al día con el estómago vacío, y un comprimido de Airtal™ producido por Daewoong Pharmaceutical Co., Ltd. se administró a un sujeto del Grupo F dos veces al día con el estómago vacío.

Después de un periodo de retirada de 7 días, en el día de administración del segundo periodo (8d), un comprimido del Ejemplo experimental 7 se administró a un sujeto del Grupo A una vez al día con el estómago vacío, un comprimido de Airtal™ producido por Daewoong Pharmaceutical Co., Ltd. se administró a un sujeto del Grupo B dos veces al día con el estómago vacío, un comprimido del Ejemplo experimental 7 se administró a un sujeto del Grupo C dos veces al día después de las comidas, un comprimido del Ejemplo experimental 10 se administró a un sujeto del Grupo D una vez al día con el estómago vacío, un comprimido de Airtal™ producido por Daewoong Pharmaceutical Co., Ltd. se administró a un sujeto del Grupo E dos veces al día con el estómago vacío, y un comprimido del Ejemplo experimental 7 se administró a un sujeto del Grupo F una vez al día después de las comidas.

Después de un periodo de retirada de 7 días, en el día de administración del tercer periodo (15d), un comprimido del Ejemplo experimental 7 se administró a un sujeto del Grupo A una vez al día después de las comidas, un comprimido del Ejemplo experimental 7 se administró a un sujeto del Grupo B una vez al día con el estómago vacío, un comprimido de Airtal™ producido por Daewoong Pharmaceutical Co., Ltd. se administró a un sujeto del Grupo C dos veces al día con el estómago vacío, un comprimido de Airtal™ producido por Daewoong Pharmaceutical Co., Ltd. se administró a un sujeto del Grupo D dos veces al día con el estómago vacío, un comprimido del Ejemplo experimental 7 se administró a un sujeto del Grupo E una vez al día después de las comidas, y un comprimido del Ejemplo experimental 7 se administró a un sujeto del Grupo F una vez al día con el estómago vacío.

Tiempo para tomar la muestra de sangre:

5 Airtal™: Pre-dosis (0h), 0,5, 1, 1,5, 2, 2,5, 3, 4, 6, 8, 10, 12, 12,5, 13, 13,5, 14, 14,5, 15, 16, 18, 20 y 24 h para cada periodo (total 22 veces)

Ejemplo experimental 7: Pre-dosis (0h), 0,5, 1, 1,5, 2, 2,5, 3, 3,5, 4, 5, 6, 8, 10, 12, 16, 20 y 24 h para cada periodo (total 17 veces).

Evaluación de características farmacocinéticas:

10

Después de administrarse Airtal™ producido por Daewoong Pharmaceutical Co., Ltd. y el comprimido del Ejemplo experimental 7, se midieron concentraciones de aceclofenaco en sangre durante 24 horas, y a continuación se evaluaron parámetros farmacocinéticos del siguiente modo:

Parámetros de evaluación:

15

Primeros parámetros de evaluación - $C_{m\acute{a}x}$, ABC_t (t=24)

Segundos parámetros de evaluación - $t_{m\acute{a}x}$, $t_{1/2}$, ABC_{∞}

[Tabla 12]

Parámetros farmacocinéticos	Media ± DE		
	Airtal™ (estómago vacío)	Ejemplo experimental 7 (estómago vacío)	Ejemplo experimental 7 (después de las comidas)
$C_{m\acute{a}x}$ (µg/ml)	10,26 ± 1,81	10,61 ± 2,07	10,34 ± 2,27
ABC_{24} (h*µg/ml)	42,33 ± 8,35	41,05 ± 7,66	41,61 ± 7,71
ABC_{∞} (h*µg/ml)	43,22 ± 8,62	43,31 ± 7,89	43,22 ± 7,69
$T_{m\acute{a}x}$ (h)	1,7 ± 0,7	1,5 ± 0,7	2,7 ± 1,2
λ_z (1/h)	0,39 ± 0,14	0,16 ± 0,07	0,21 ± 0,06
$t_{1/2}$ (h)	2,1 ± 0,9	5,0 ± 2,1	3,9 ± 2,5

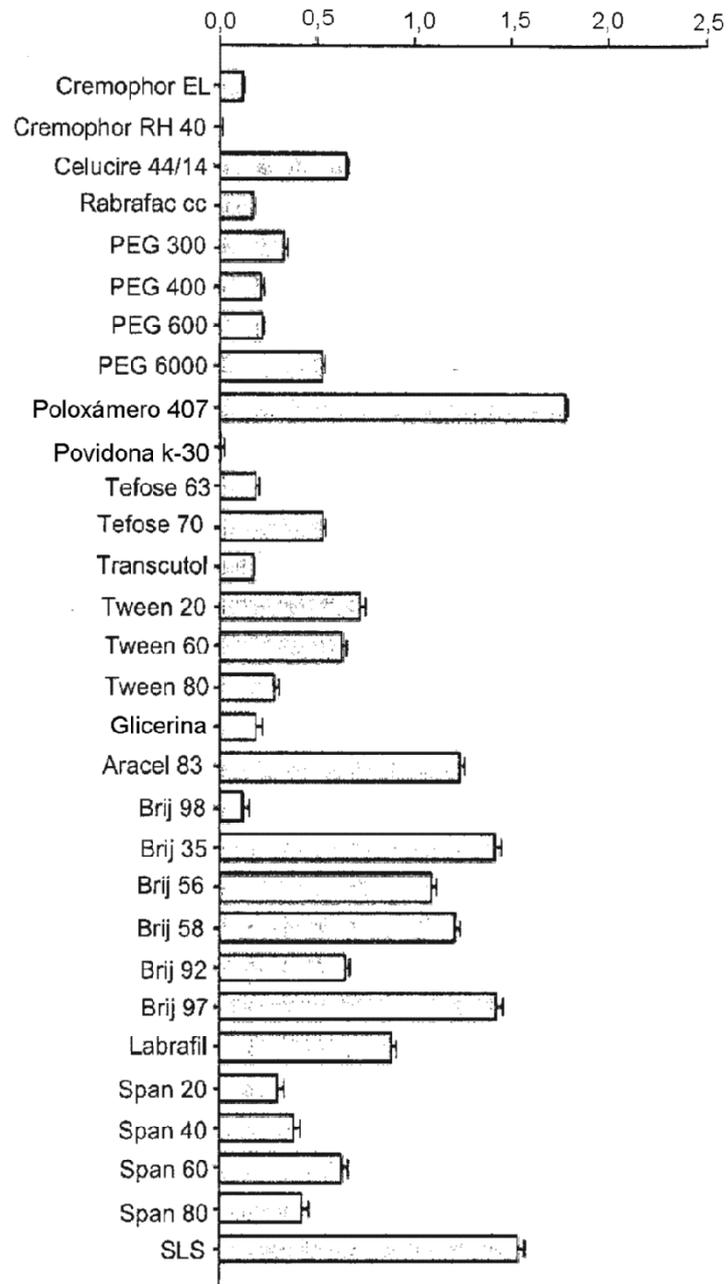
20 Como se muestra en la Tabla 12, según la prueba de equivalencia farmacodinámica entre el comprimido bicapa del Ejemplo experimental 7 y Airtal™ comercialmente disponible como comprimido de aceclofenaco, se reveló que ambas preparaciones expresaron efectos farmacodinámicamente equivalentes con un intervalo de confianza del 90 %.

25 Mientras que la invención se ha mostrado y descrito con referencia a ciertas realizaciones a modo de ejemplo de la misma, se entenderá por aquellos expertos en la materia que pueden hacerse diversos cambios en forma y detalles en ella sin apartarse del alcance de la invención como se define por las reivindicaciones adjuntas.

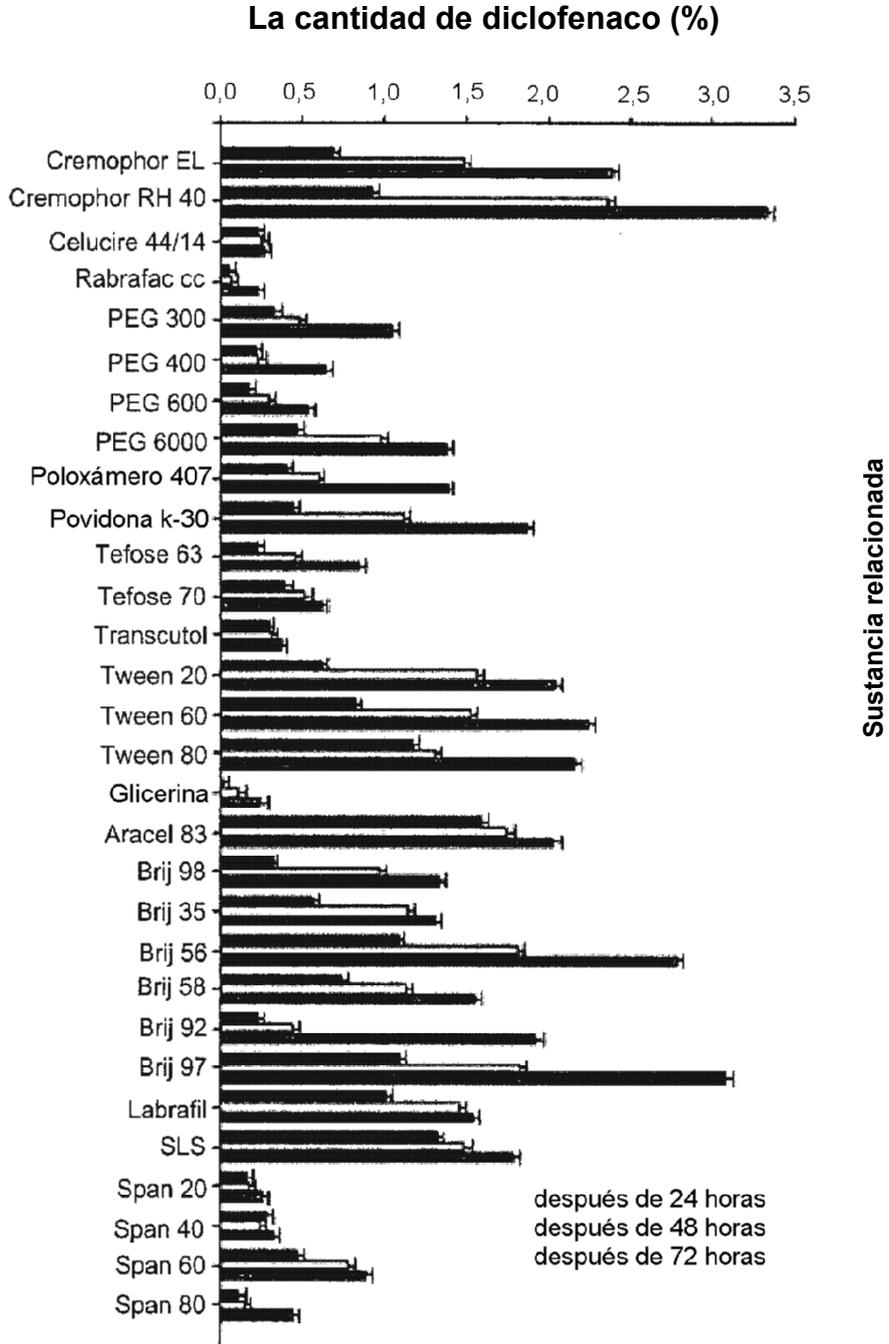
REIVINDICACIONES

1. Una preparación de liberación controlada de aceclofenaco para administración por vía oral, que comprende:
5 una capa de liberación inmediata que incluye aceclofenaco, un solubilizante, un aditivo soluble en agua, un agente disgregante, una carga y un excipiente de acción rápida; y
una capa de liberación lenta que incluye aceclofenaco, un solubilizante y una base para el control de la liberación,
10 en la que la base para el control de la liberación usa una mezcla de hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC) y un carbómero en una relación de peso de 1:1 a 30:1, y la preparación se administra una vez al día.
2. La preparación según la reivindicación 1, en la que la HPMC tiene una viscosidad de 80 a 120 Pa*s (80.000 a 120.000 cps).
- 15 3. La preparación según la reivindicación 1, en la que la capa de liberación inmediata incluye aceclofenaco en una cantidad de 40 a 100 mg, y la capa de liberación lenta incluye aceclofenaco en una cantidad de 100 a 160 mg.
4. La preparación según la reivindicación 1, en la que la preparación incluye al menos un compuesto seleccionado del grupo que consiste en un poloxámero, ácido orgánico y derivados de monoglicérido de sales del ácido orgánico, un glicérido y un derivado del mismo, éster de dietilenglicol, éster de sorbitano, una sal de carbonato y éter de polioxietileno, Gelucire 44/14, hidrocarburos sódicos de polietilenglicoles, Brijis y Labrafils, laurilsulfato de sodio, y una mezcla de los mismos como solubilizante.
- 20 5. La preparación según la reivindicación 1, en la que la preparación tiene una velocidad de disolución controlada del 45 al 65 % durante 1 hora, 65 al 85 % durante 12 horas y 85 % o más durante 24 horas en una prueba *in vitro* en la cual una pala gira a una velocidad de 50 rpm/min según un método de prueba general regulado por la Farmacopea Coreana, y una superficie de la capa de liberación lenta está recubierta con la capa de liberación inmediata.
- 30 6. La preparación según la reivindicación 5, en la que la preparación es un comprimido tipo píldora o multicomprimido, que se prepara mezclando una capa de liberación inmediata y una capa de liberación lenta.
7. La preparación según la reivindicación 5, en la que la preparación es una cápsula preparada llenando una mezcla de componentes para la capa de liberación inmediata y la capa de liberación lenta.
- 35 8. La preparación según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en la que la preparación muestra una concentración en sangre máxima ($C_{m\acute{a}x}$) de aceclofenaco de 30 a 60 $\mu\text{g}/\text{ml}$, un área bajo una curva de concentración en sangre frente al tiempo (ABC_t) de 5 a 15 $\text{h} \cdot \mu\text{g}/\text{ml}$, ABC_{∞} de 30 a 60 $\text{h} \cdot \mu\text{g} / \text{ml}$, y un tiempo hasta la concentración pico ($T_{m\acute{a}x}$) de 1,2 a 3 h en una prueba *in vivo* usando personas sanas.
- 40

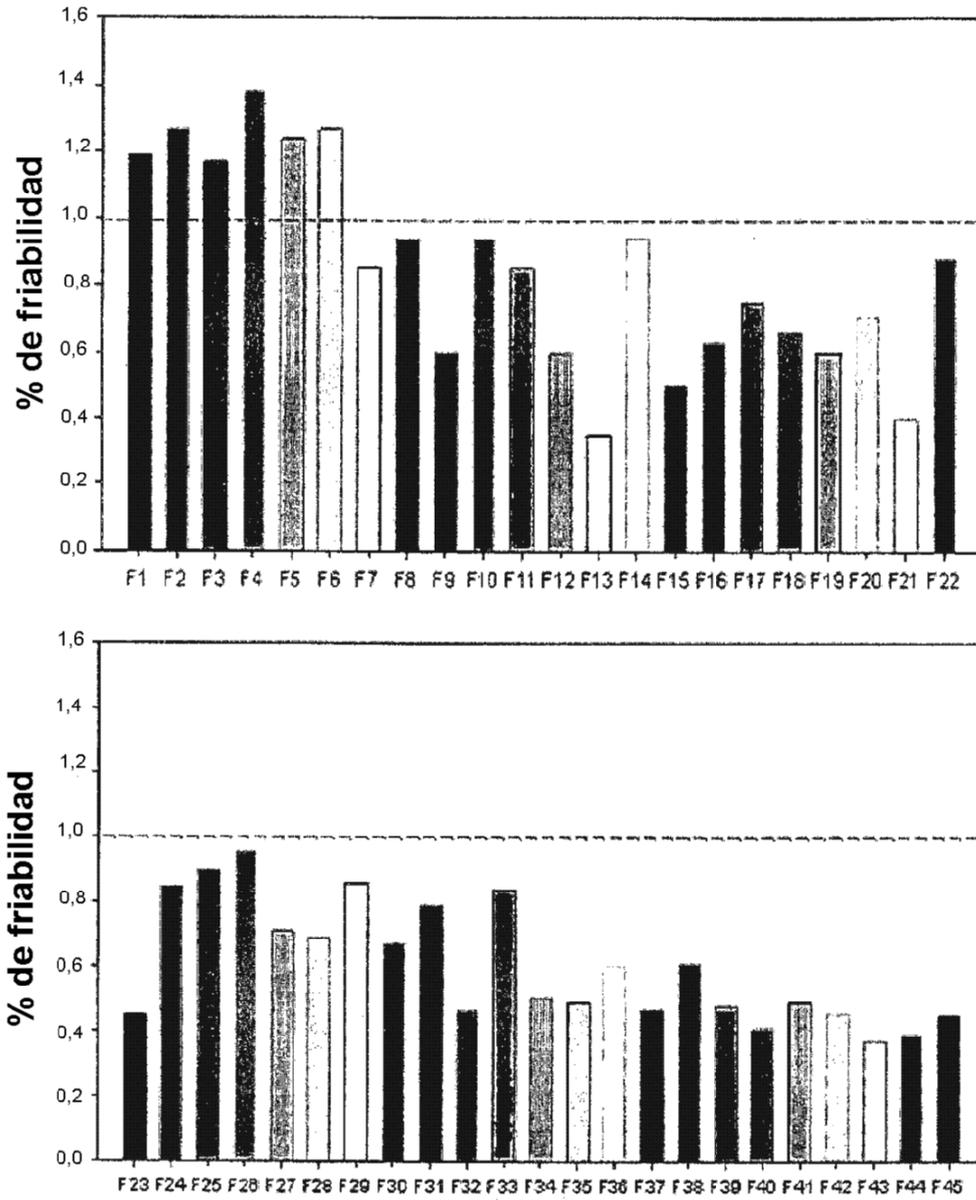
[Fig. 1a]



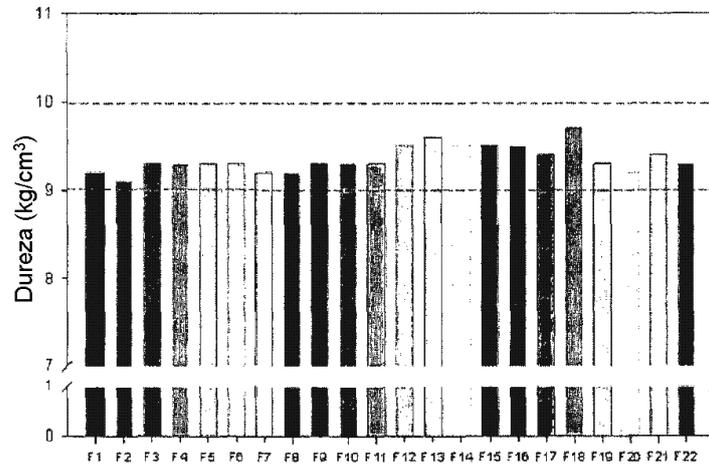
[Fig. 1b]



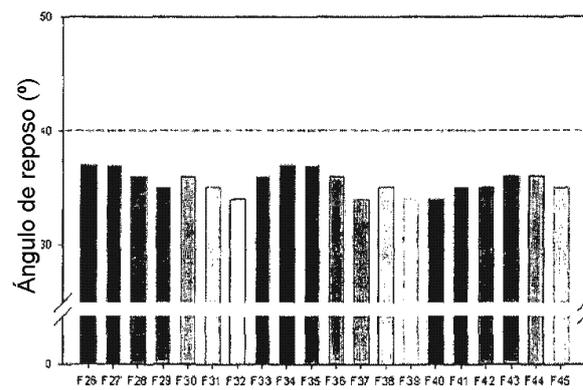
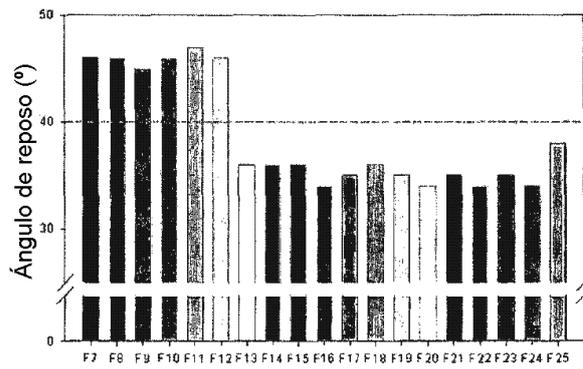
[Fig. 2a]



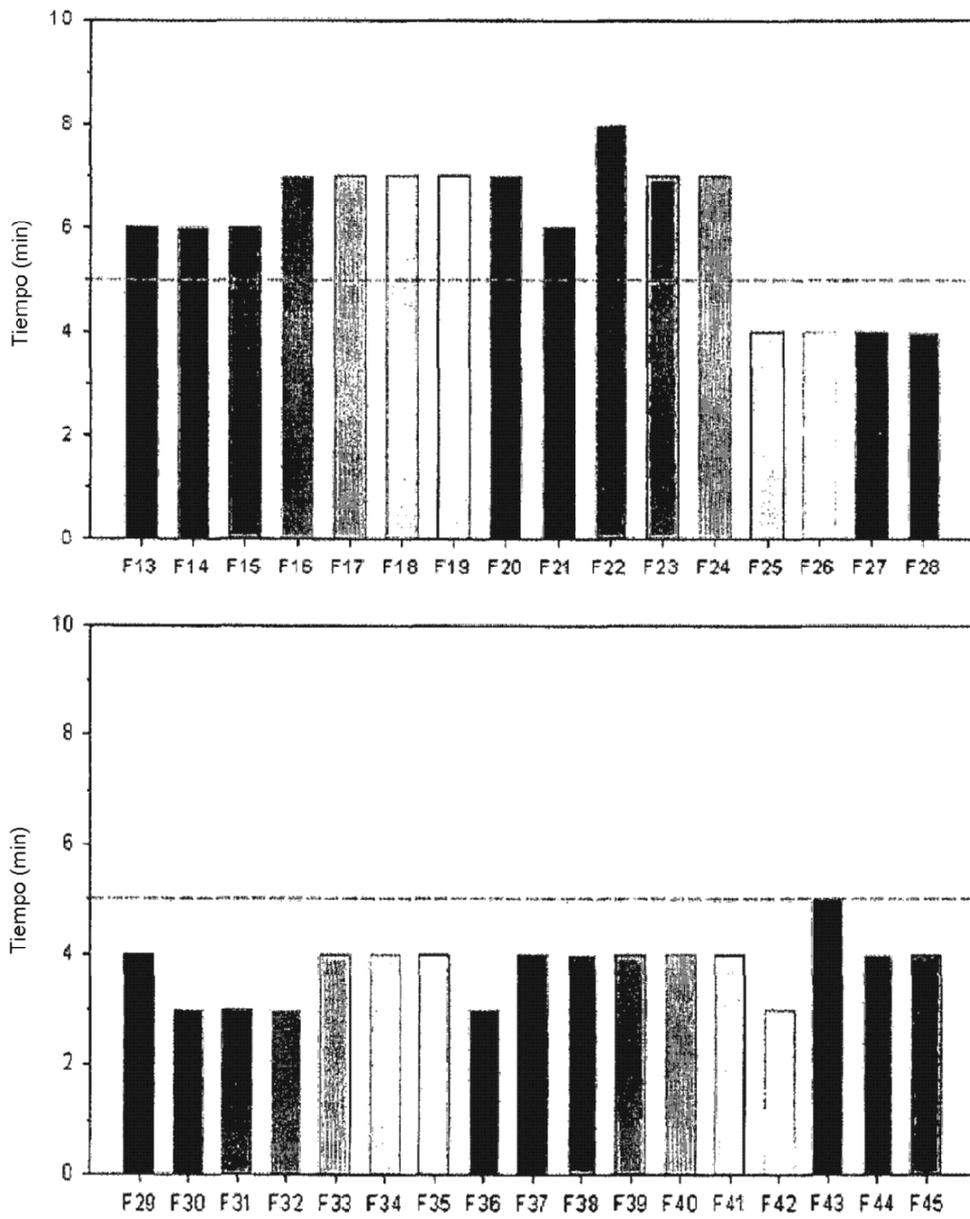
[Fig. 2b]



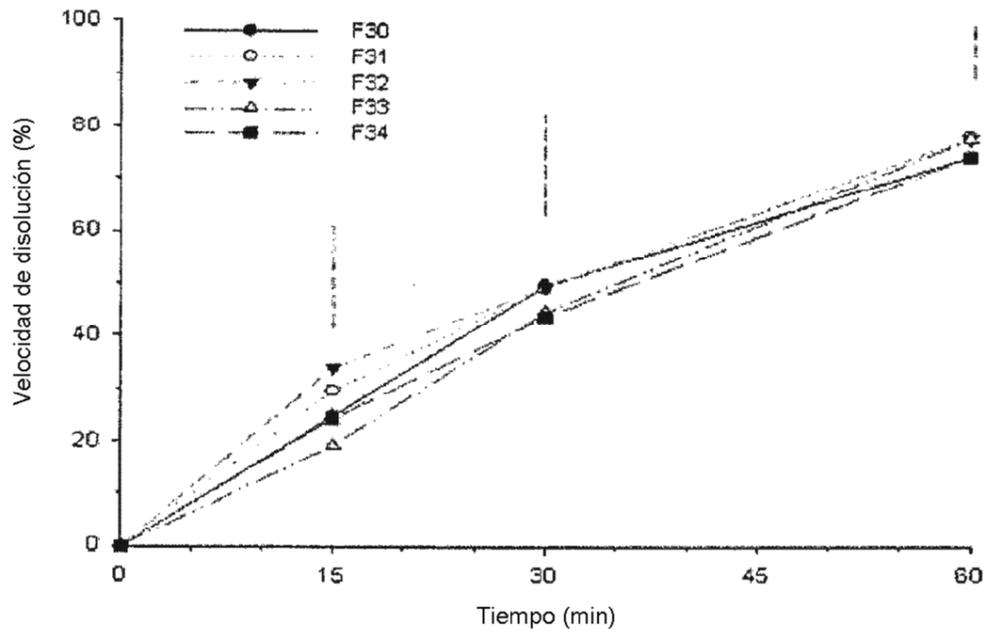
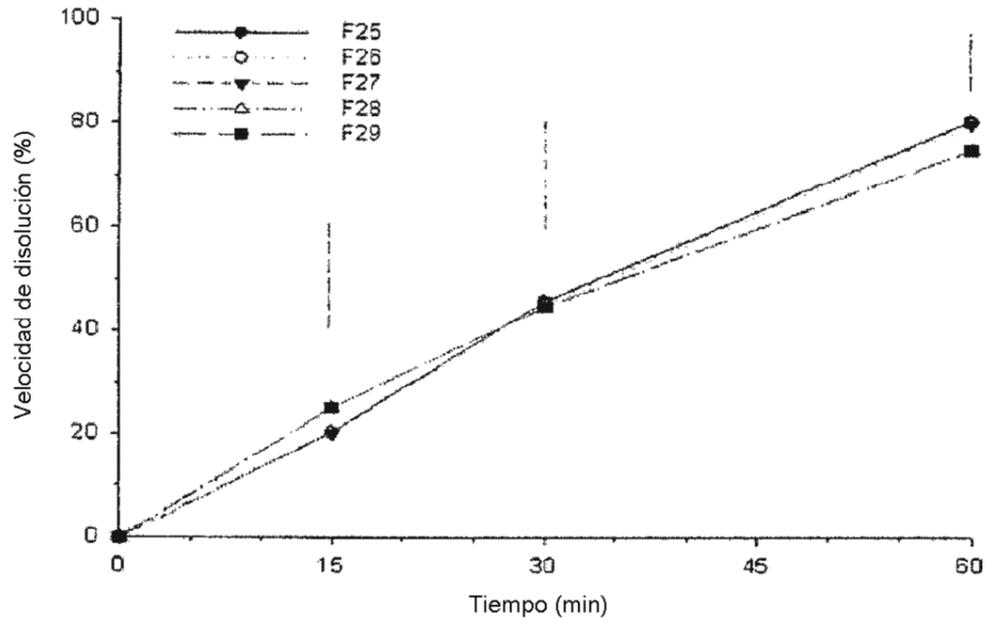
[Fig. 2c]



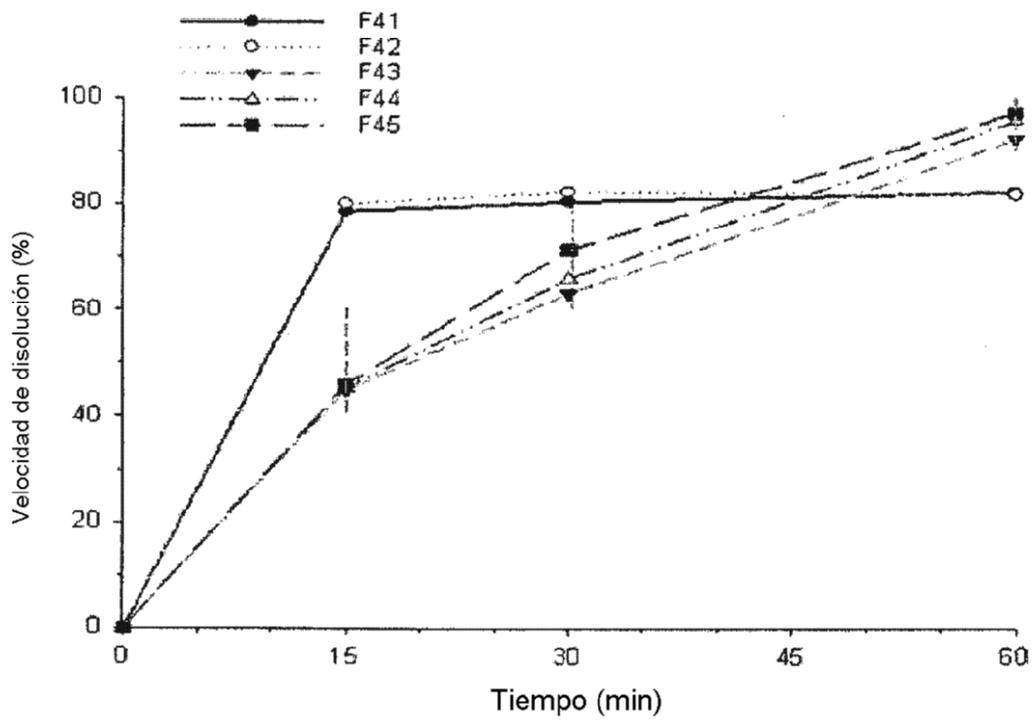
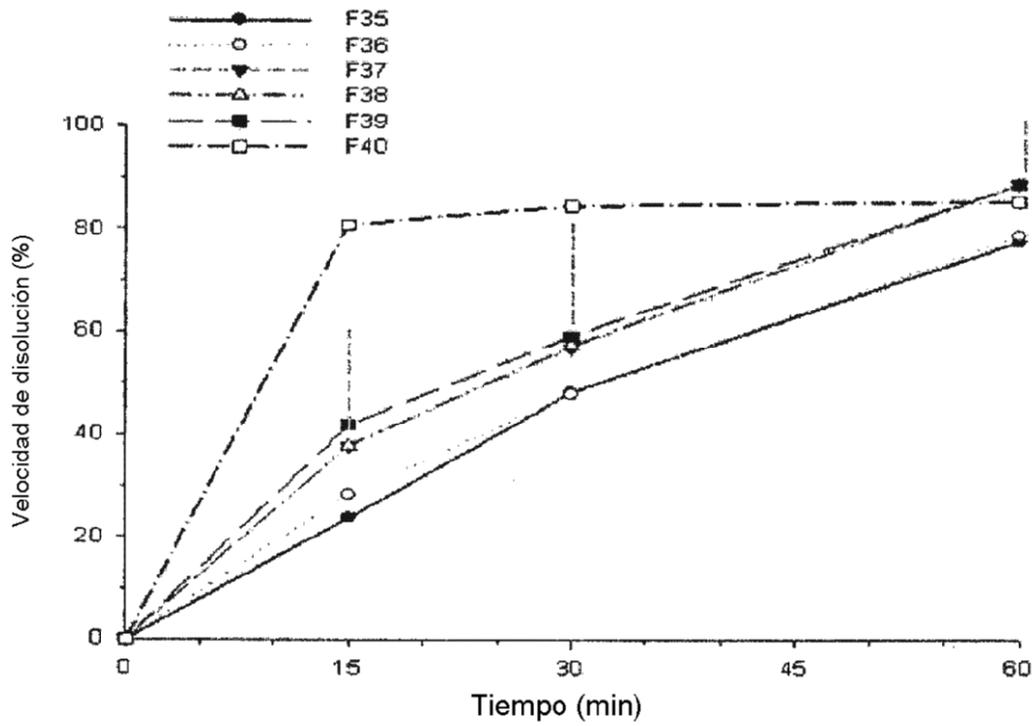
[Fig. 2d]



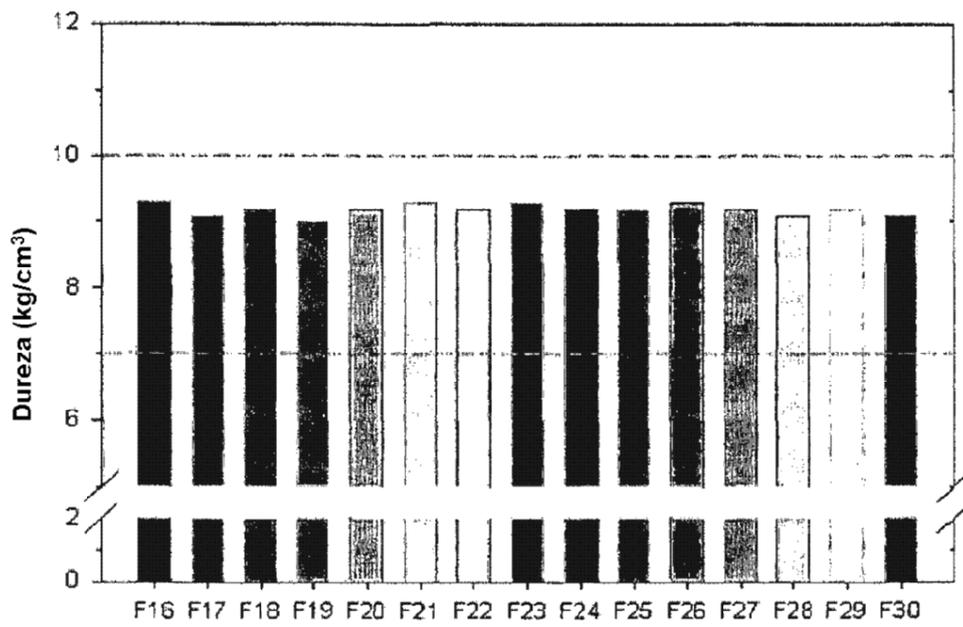
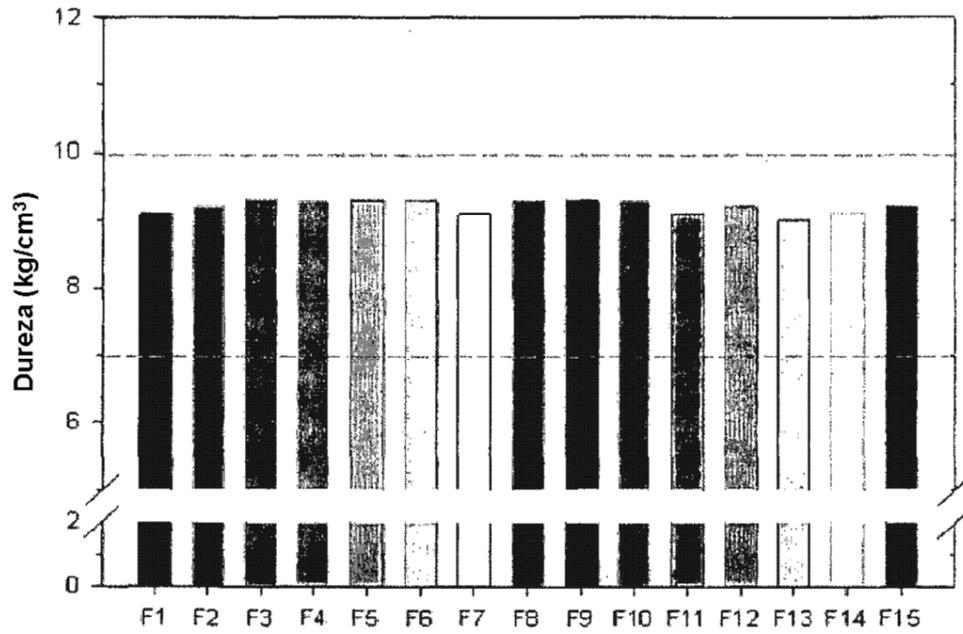
[Fig. 2e]



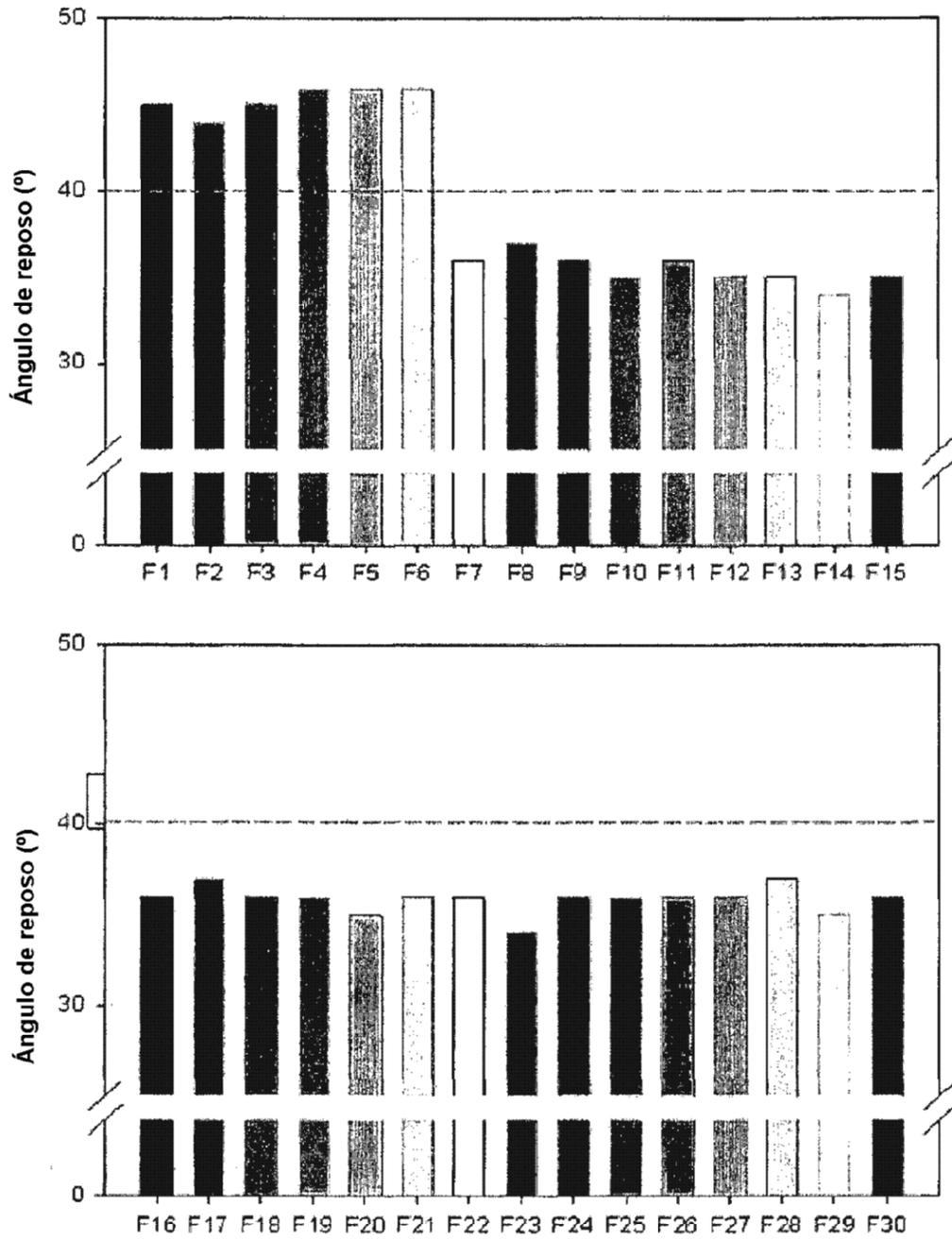
[Fig. 2f]



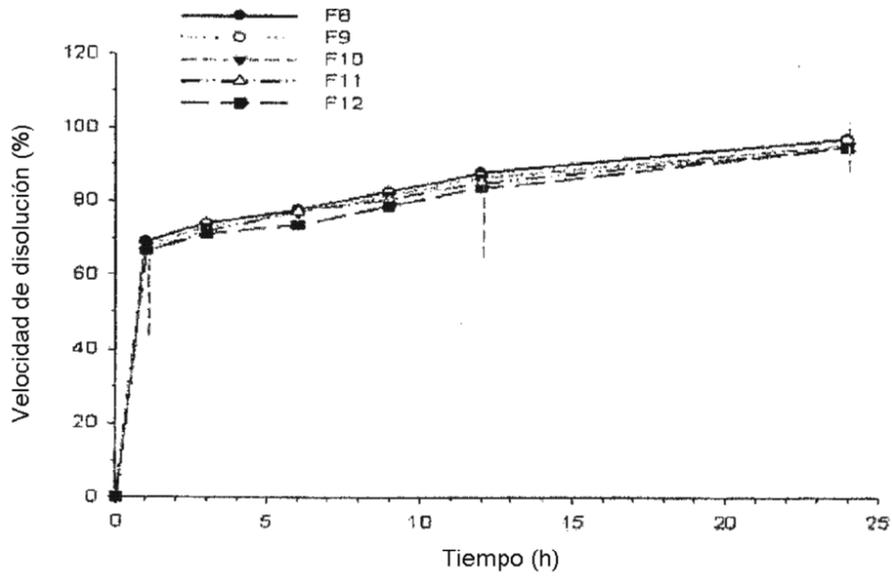
[Fig. 3a]



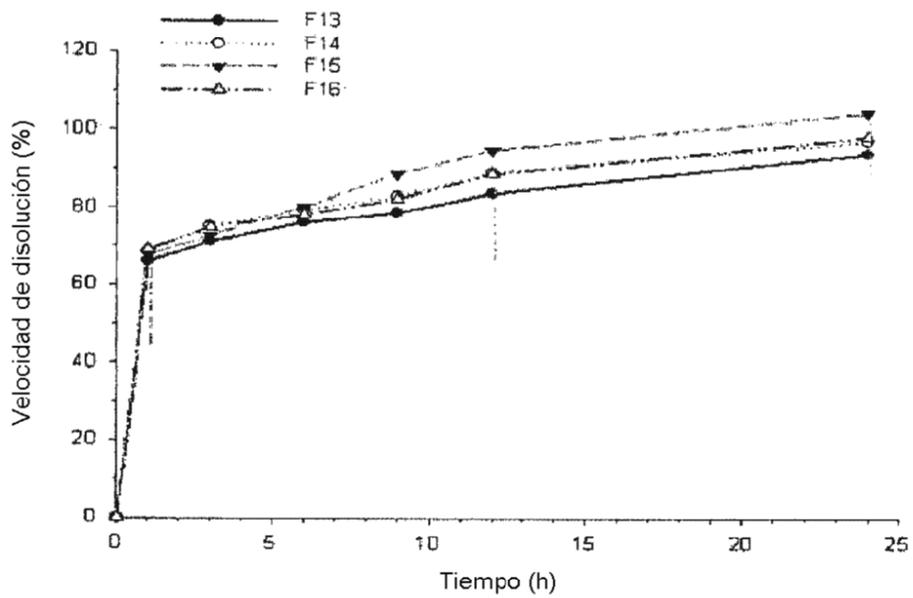
[Fig. 3b]



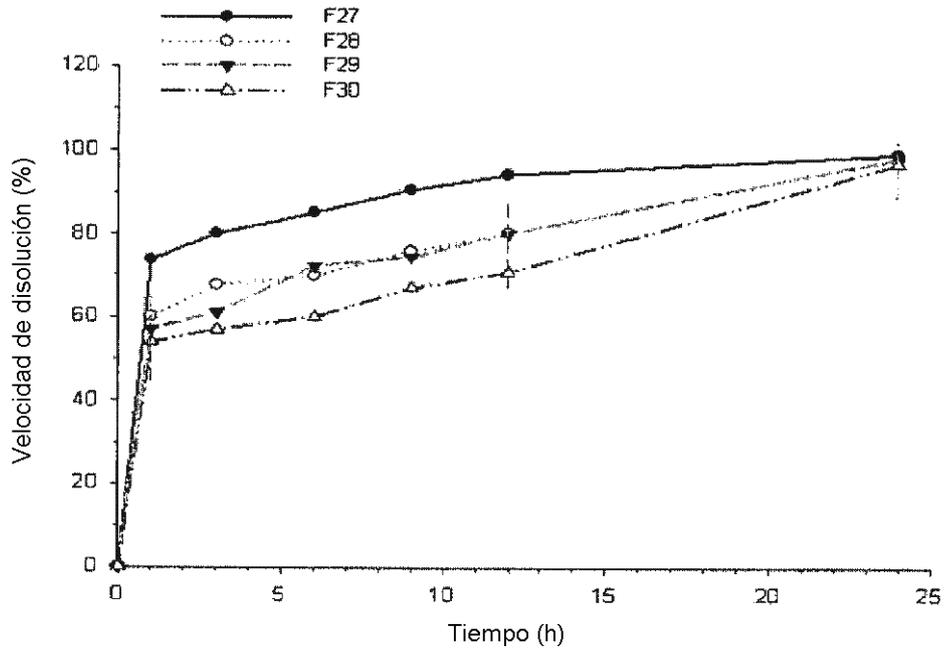
[Fig. 3c]



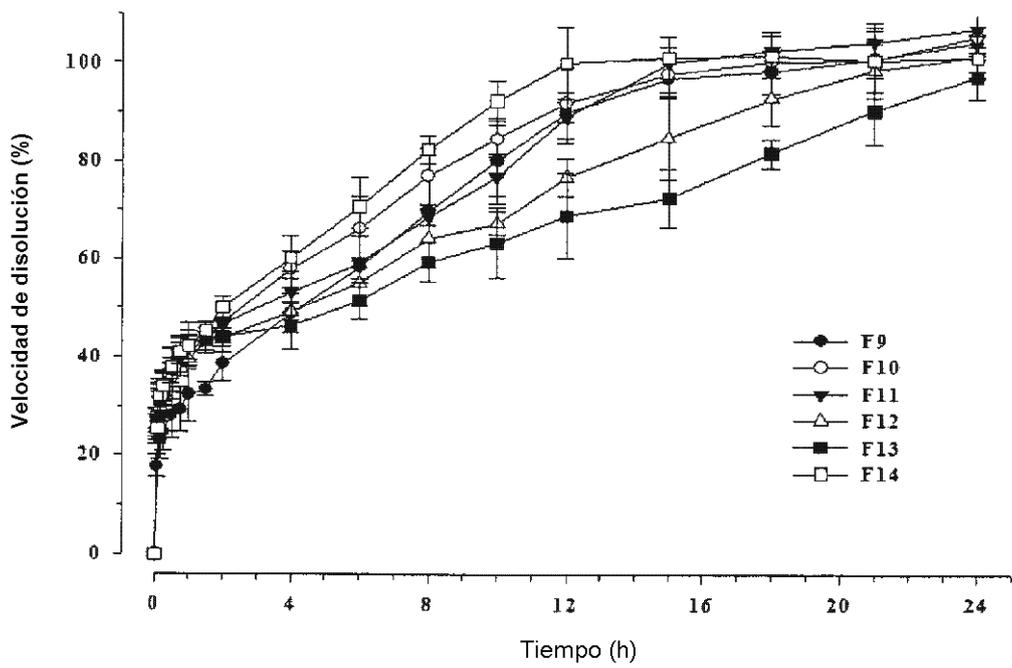
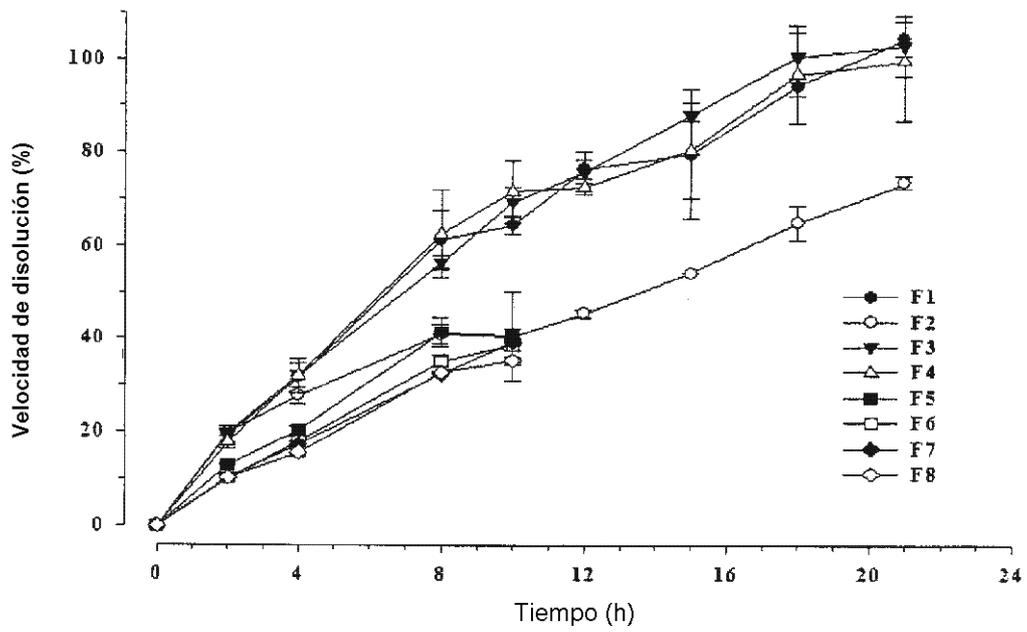
[Fig. 3d]



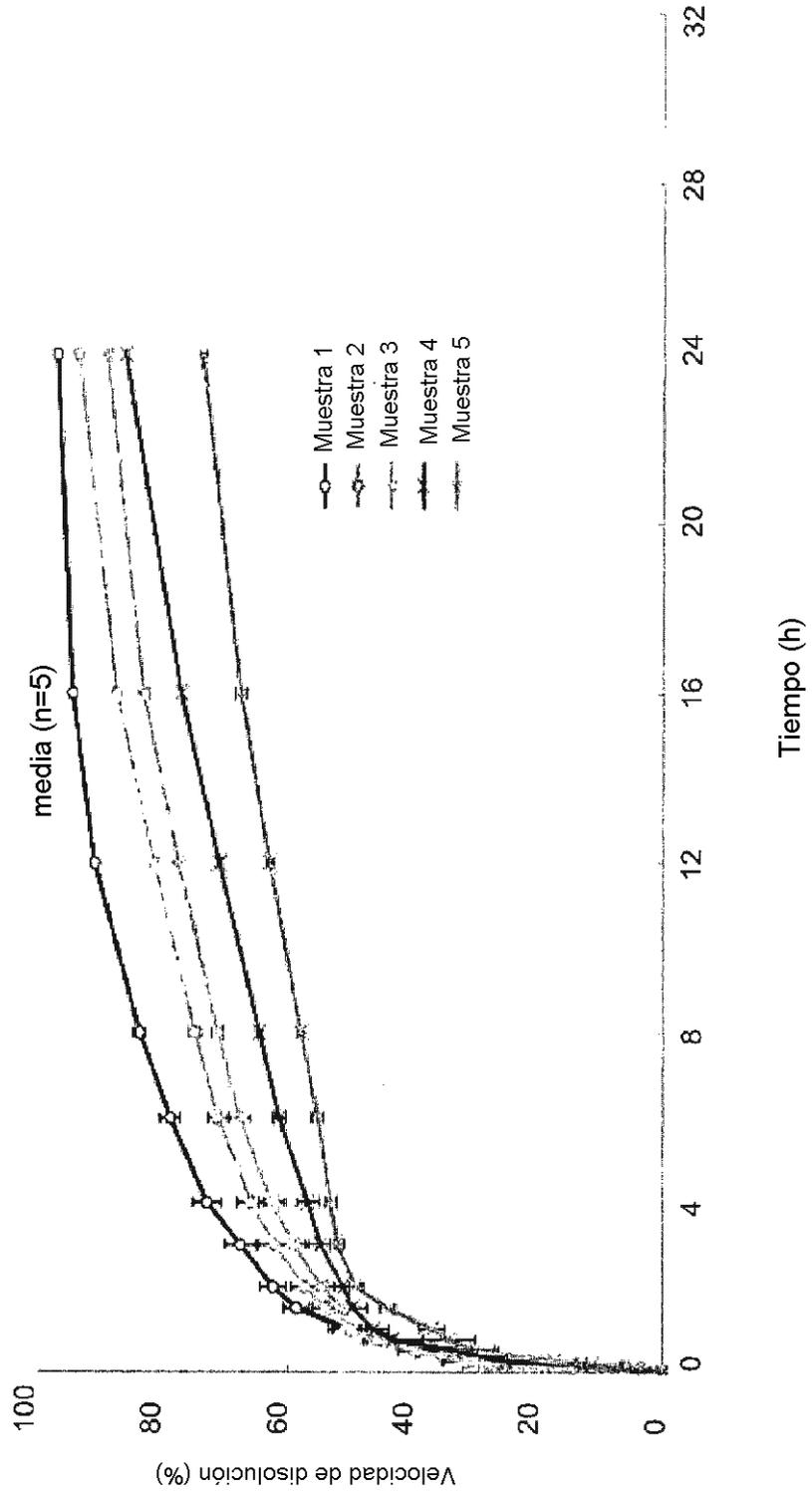
[Fig. 3e]



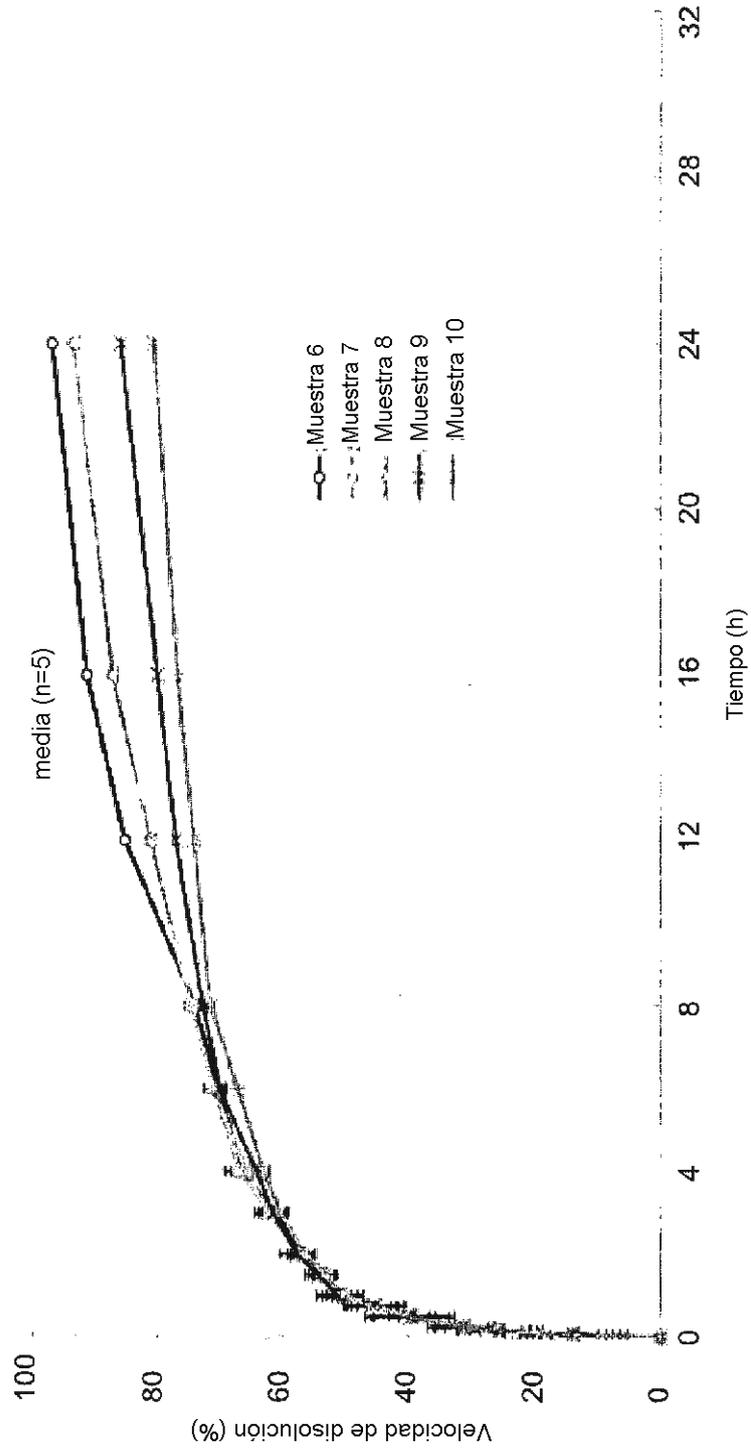
[Fig. 4]



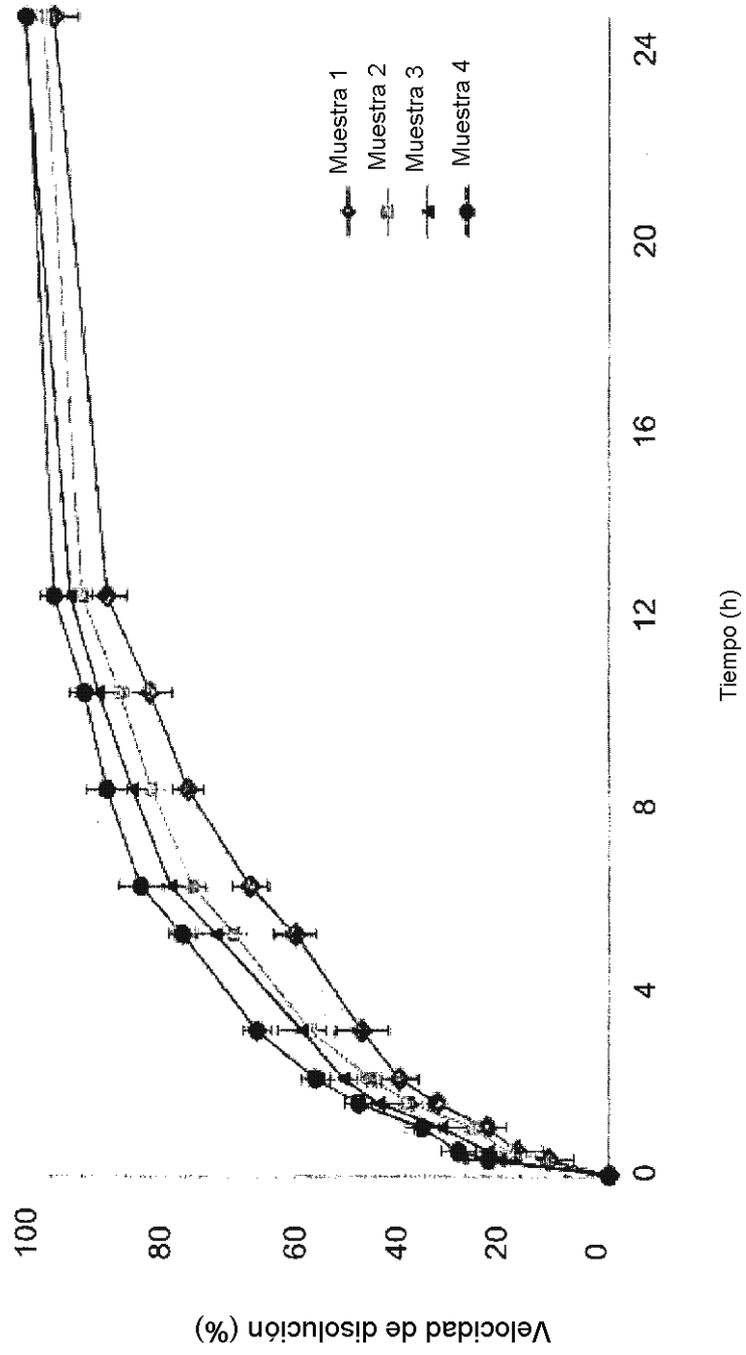
[Fig. 5]

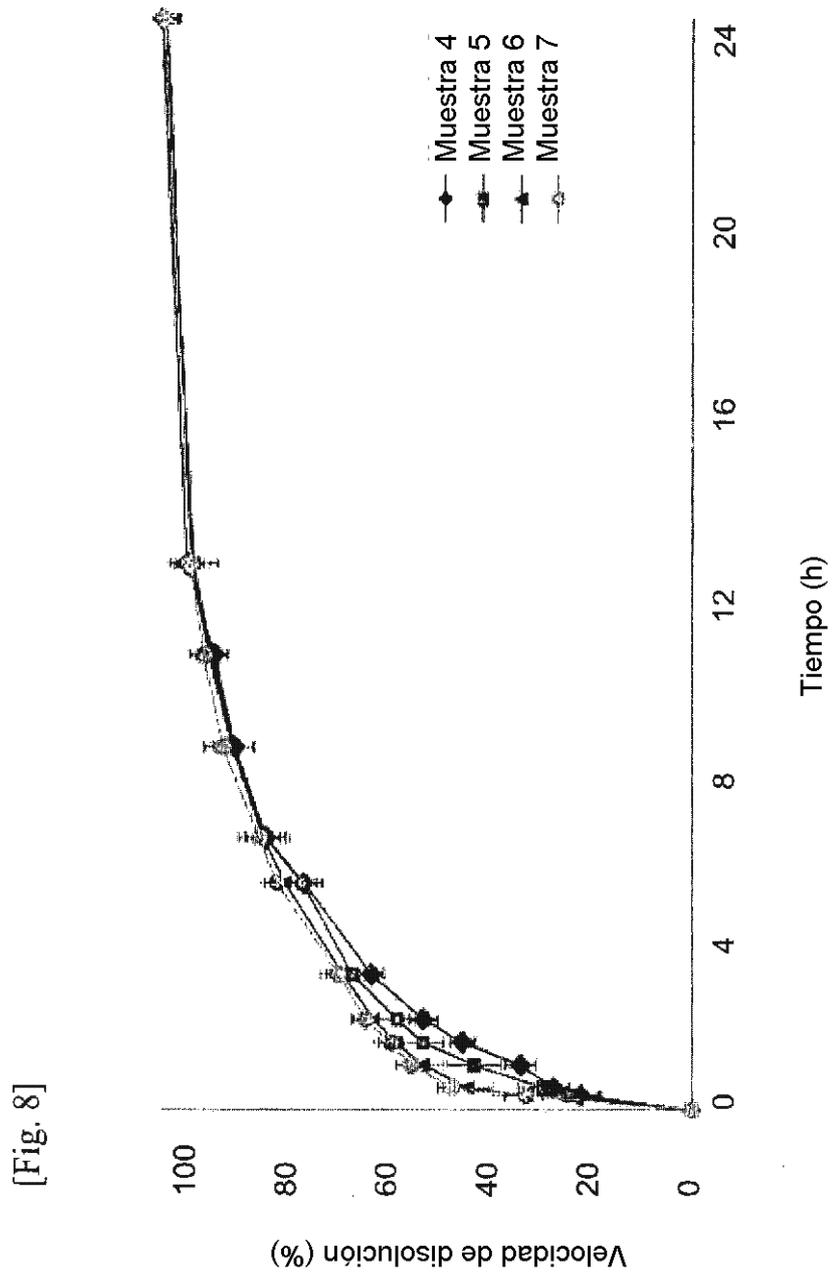


[Fig. 6]

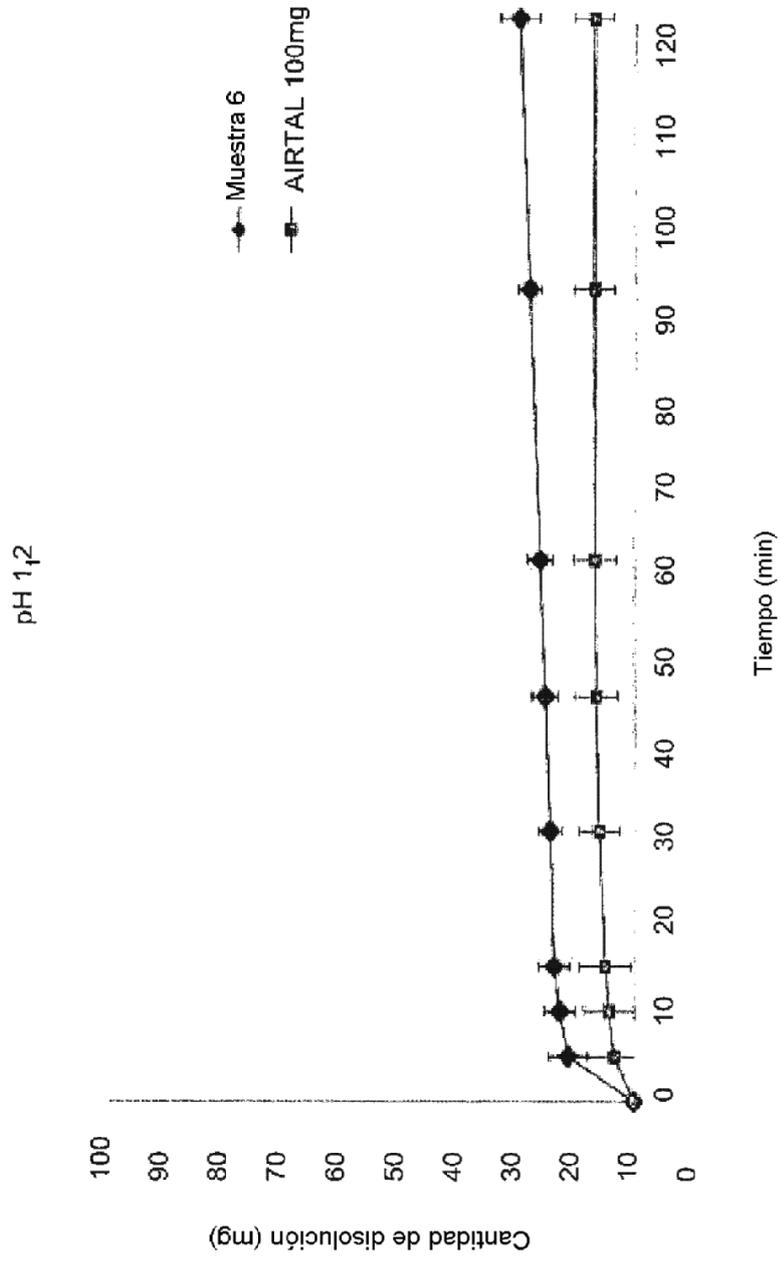


[Fig. 7]

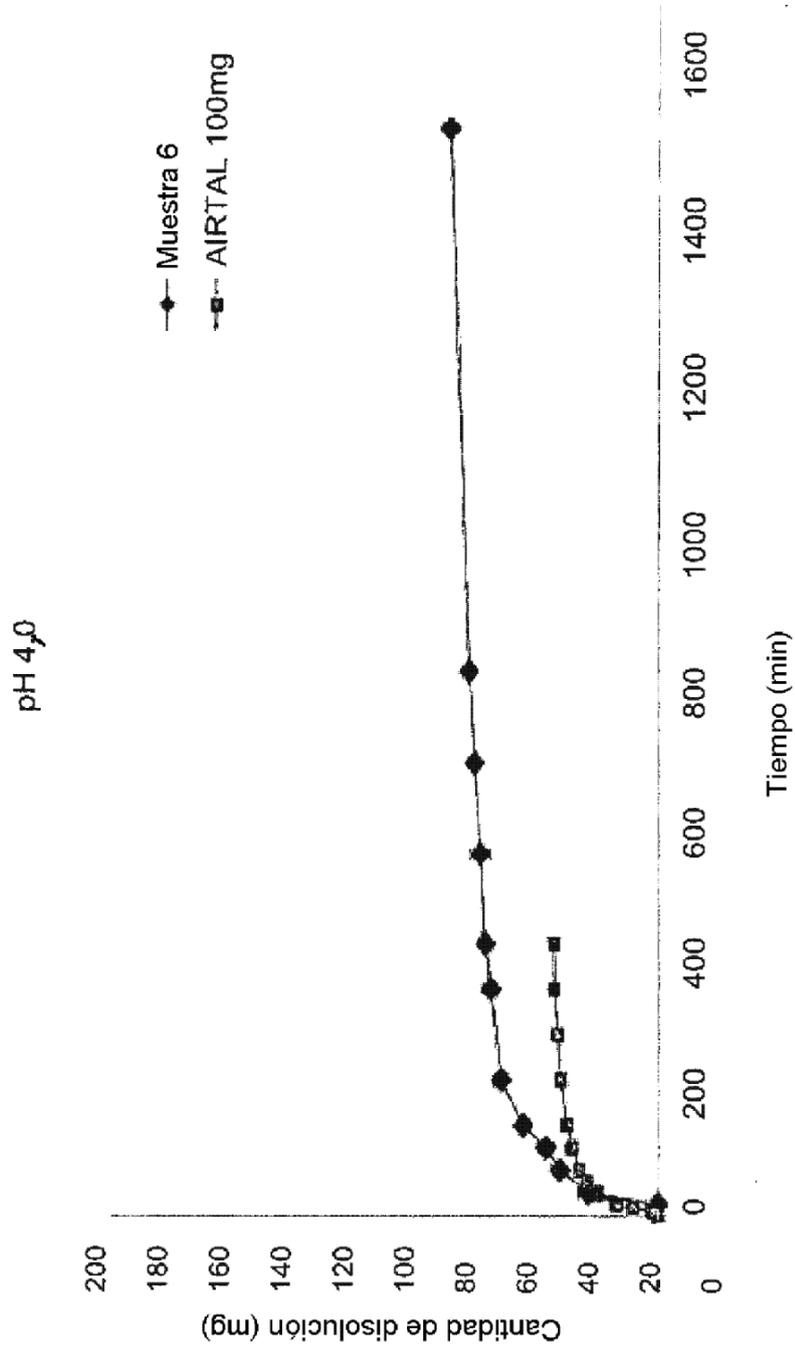




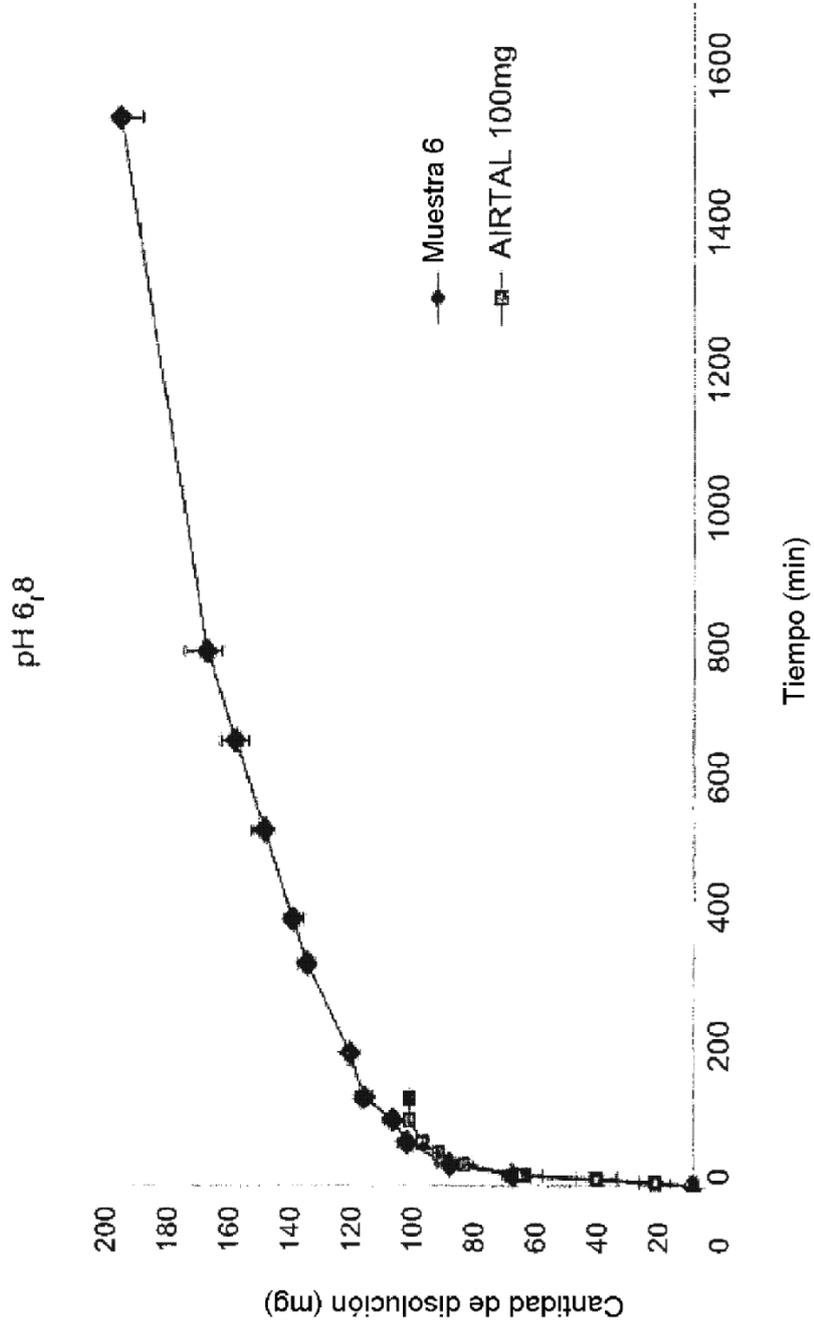
[Fig. 9a]

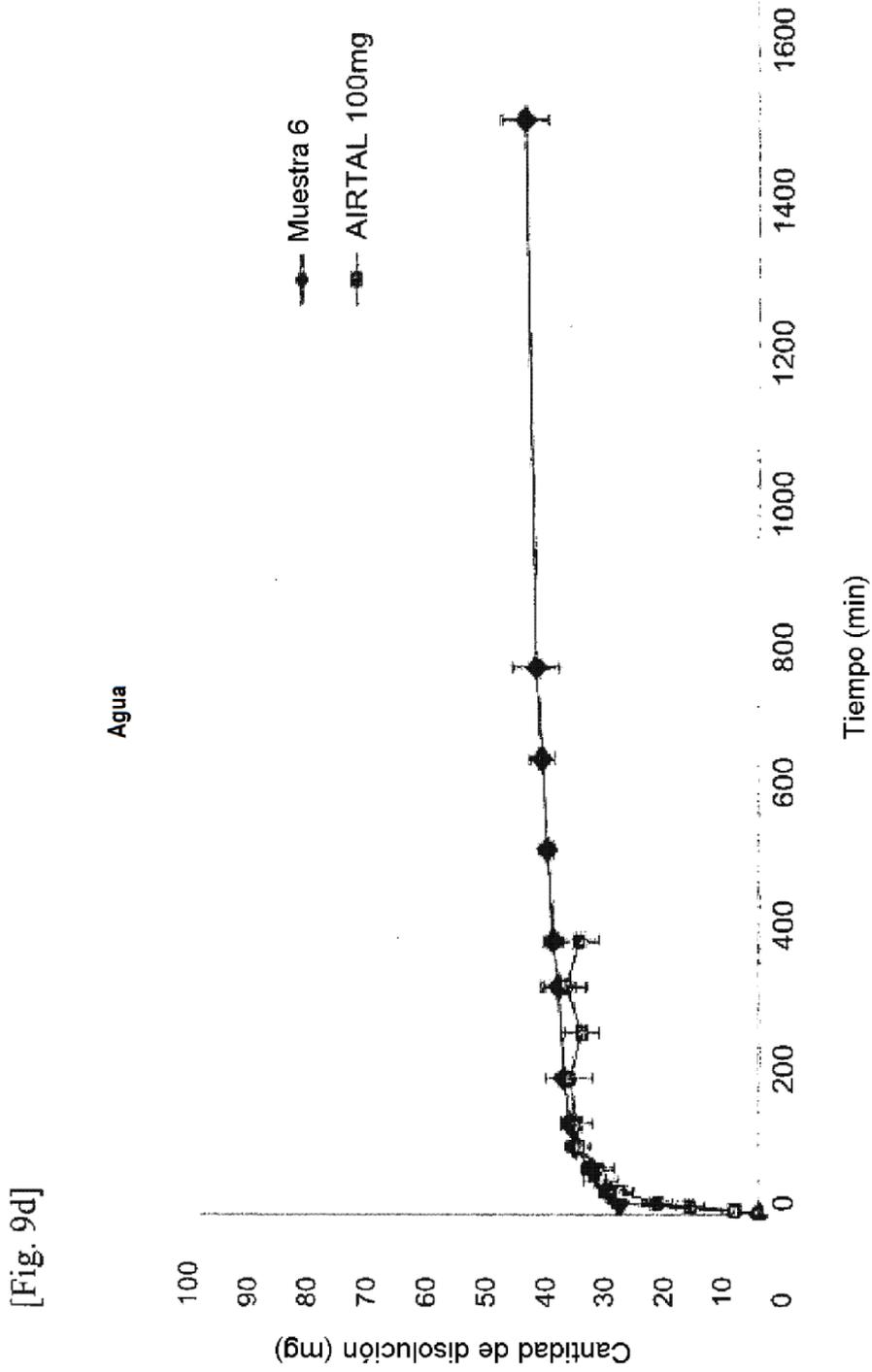


[Fig. 9b]



[Fig. 9c]





[Fig. 10]

