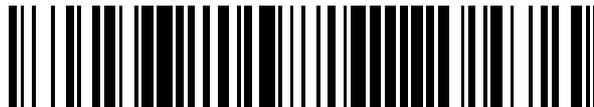


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 586 057**

51 Int. Cl.:

A61K 9/22 (2006.01)

A61K 9/20 (2006.01)

A61K 31/197 (2006.01)

A61K 47/38 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **20.07.2012 E 12817601 (3)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **11.05.2016 EP 2736499**

54 Título: **Comprimido de liberación sostenida que comprende pregabalina a través de un sistema de control de la liberación de dos fases**

30 Prioridad:

26.07.2011 KR 20110074011

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

11.10.2016

73 Titular/es:

**YUHAN CORPORATION (100.0%)
49-6 Taebang-dong Tongjak-gu
Seoul 156-754, KR**

72 Inventor/es:

**WOO, JEONG-HOON;
NA, WOON-SOOK;
JEONG, YANG-SOO;
HYUN, CHANG-KEUN y
PARK, YOONG-SIK**

74 Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

ES 2 586 057 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

Comprimido de liberación sostenida que comprende pregabalina a través de un sistema de control de la liberación de dos fases

Campo técnico

5 La presente invención se refiere a un comprimido de liberación sostenida que tiene un sistema de control de la liberación de dos fases, que consiste en una primera fase de control de la liberación que comprende pregabalina o su sal e hidroxipropilmetilcelulosa y una segunda fase de control de la liberación que comprende óxido de polietileno como un polímero de hinchamiento, estando la primera fase de control de la liberación dispersa de forma homogénea en la segunda fase de control de la liberación.

Técnica anterior

10 La pregabalina, conocida químicamente como ácido (S)-(+)-3-aminometil-5-metilhexanóico, se une a la subunidad alfa-2-delta de los canales de calcio y se relaciona con el neurotransmisor inhibitor endógeno ácido γ -aminobutírico (GABA), que está implicado en la regulación de la actividad neuronal del cerebro. La pregabalina es útil para el tratamiento de la epilepsia, el dolor neuropático, la fibromialgia, etc. La pregabalina se está comercializando como una formulación de liberación inmediata (LI), por ejemplo, cápsulas que contienen 75 mg, 150 mg o 300 mg y habitualmente se administra a los pacientes dos veces al día.

15 La conversión de fármacos que se administran más de dos veces al día en una forma para la administración una vez al día puede mejorar el observancia del fármaco de los pacientes, reducir cualquier efecto secundario originado a partir de que la concentración en sangre máxima exceda la concentración en sangre eficaz deseada y/o el aumento súbito de la concentración en sangre y aumentar el tiempo de mantenimiento de la concentración en sangre eficaz, aumentando de este modo los efectos farmacológicos. Sin embargo, existen algunos problemas en el diseño de una formulación que contenga pregabalina para la administración una vez al día. Debido a que la pregabalina se absorbe a través del sistema de transporte de los L-aminoácidos, no muestra absorciones gastrointestinales uniformes. Y además, debido a que la absorción de la pregabalina tiene lugar en el intestino delgado superior, en donde se encuentran la mayoría de los transportadores de L-aminoácidos, una ventana de absorción promedio de la misma es de menos de 6 horas (Su T-Z, Feng MR, Weber ML: Mediation of highly concentrative uptake of pregabalina by L-type amino acid transport in Chinese hamster ovary and Caco-2 cells. J Pharmacol Exp Ther 2005, 313: 1406-1415). Por lo tanto, es muy difícil diseñar formulaciones que contengan pregabalina para la administración una vez al día, que puedan mostrar un perfil de liberación equivalente al de la formulación para la administración dos veces al día, de acuerdo con las tecnologías convencionales para las formulaciones de liberación sostenida. Los sistemas de entrega de fármacos de retención gástrica se pueden considerar como uno de los procedimientos para el diseño de una formulación de liberación sostenida para la pregabalina. Los sistemas de entrega de fármacos de retención gástrica se clasifican en tres sistemas, es decir, un sistema de expansión mediante hinchamiento, un sistema flotante o boyante y un sistema bioadhesivo. Como sistema de entrega de fármaco de retención gástrica, el documento WO 2007/052125 ha desvelado una formulación de liberación sostenida para la administración oral una vez al día que comprende pregabalina, un agente formador de matriz y un agente expansor. Sin embargo, dado que la formulación desvelada en el documento WO 2007/052125 está diseñada para la inducción de la retención gástrica mediante simple expansión, las variaciones individuales en la absorción de la pregabalina (en especial, el tiempo para alcanzar la concentración en plasma máxima, T_{máx}) son muy elevadas, de acuerdo con los respectivos estados gastrointestinales de los pacientes, por ejemplo, de acuerdo con las respectivas motilidades gastrointestinales de los pacientes. Y además, no puede excluirse la posibilidad de pasar a través del píloro dependiendo del estado gastrointestinal de los pacientes, dando como resultado de este modo en que no se muestren patrones de liberación sostenida. Además, es una desventaja que la dureza de la matriz de la formulación disminuya aproximadamente a las 24 horas.

45 El documento WO 2006/078811 ha desvelado una formulación de liberación controlada de gabapentina y pregabalina, que comprende un componente de liberación inmediata, un componente de liberación sostenida y un componente de liberación retardada. Sin embargo, dado que la formulación no es una forma de retención gástrica, existe un problema que es que libera pregabalina no solo en el intestino delgado superior (sitio de absorción principal de la pregabalina), sino también en otros sitios gastrointestinales tales como el estómago y el intestino delgado inferior.

Divulgación de la invención**Problema técnico**

55 Los presentes inventores realizan diversas investigaciones para el desarrollo de una formulación de liberación sostenida que comprende pregabalina que tiene una ventana de absorción limitada como principio activo. En especial, los presentes inventores llevaron a cabo diversas investigaciones para el diseño de una formulación de liberación sostenida en una forma de retención gástrica, que muestra un perfil de liberación controlada capaz de minimizar las variaciones individuales. Los inventores diseñaron recientemente un sistema de control de la liberación de dos fases, en el cual una primera fase de control de la liberación para controlar la liberación de la pregabalina y

promover la flotabilidad está dispersa de forma homogénea en una segunda fase de control de la liberación que tiene expansibilidad y flotabilidad. Los inventores encontraron que el sistema de control de la liberación de dos fases puede mostrar de forma estable 'expansibilidad' y 'flotabilidad' y así lograr la retención gástrica eficaz, lo que hace posible minimizar las variaciones individuales originadas a partir de, por ejemplo, motilidades gastrointestinales distintas.

Por lo tanto, es un objetivo de la presente invención proporcionar una formulación de liberación sostenida que comprende pregabalina o su sal, a través del sistema de control de la liberación de dos fases.

Solución al problema

De acuerdo con un aspecto de la presente invención, se proporciona un comprimido de liberación sostenida que tiene el sistema de control de la liberación de dos fases, que consiste en una primera fase de control de la liberación que comprende pregabalina o su sal e hidroxipropilmetilcelulosa y una segunda fase de control de la liberación que comprende óxido de polietileno como un polímero de hinchamiento, estando la primera fase de control de la liberación dispersa de forma homogénea en la segunda fase de control de la liberación.

En la primera fase de control de la liberación, el óxido de polietileno puede tener un peso molecular promedio que varía de 100.000 a 7.000.000 y estar presente en una cantidad que varía del 10 al 70 % en peso, a base del peso total del comprimido.

En la primera fase de control de la liberación, la hidroxipropilmetilcelulosa puede tener una viscosidad que varía de 100 a 150.000 centipoises y estar presente en una cantidad que varía del 5 al 40 % en peso, a base del peso total de comprimido.

La primera fase de control de la liberación puede comprender adicionalmente hidroxipropilcelulosa como un aglutinante y la segunda fase de control de la liberación puede comprender adicionalmente crospovidona o almidón glicolato de sodio como un agente de flotación complementario.

En una realización, un tiempo para alcanzar la concentración en plasma máxima ($T_{m\acute{a}x}$) puede variar de 4 a 8 horas después de la administración oral del comprimido de liberación sostenida de la presente invención. En otra realización, el comprimido de liberación sostenida de la presente invención se puede agrandar hasta un tamaño de 12 mm al ponerse en contacto con agua. En aún otra realización, el comprimido de liberación sostenida de la presente invención puede flotar dentro de los 30 minutos después de ponerse en contacto con agua y el estado de flotación resultante puede mantenerse durante por lo menos 12 horas.

De acuerdo con otra de la presente invención, se proporciona un procedimiento para preparar un comprimido de liberación sostenida que tiene el sistema de control de la liberación de dos fases, comprendiendo el procedimiento (a) granular una mezcla de pregabalina o su sal e hidroxipropilmetilcelulosa y (b) mezclar los gránulos obtenidos en la etapa (a) con óxido de polietileno y un excipiente farmacéuticamente aceptable, seguido de la compresión de la mezcla resultante.

En el procedimiento de la presente invención, el granulado se puede realizar utilizando una solución aglutinante.

Efectos ventajosos de la invención

El comprimido de liberación sostenida de acuerdo con la presente invención puede controlar de forma eficaz la liberación de pregabalina además de mostrar perfiles de liberación controlada y prolongada (es decir, sin mostrar la liberación súbita inicial de la misma) en el momento de la administración oral. En el comprimido de liberación sostenida de la presente invención, la liberación de pregabalina se controla en la primera fase de control de la liberación y después, la pregabalina liberada de la primera fase de control de la liberación se controla adicionalmente durante el paso a través de la segunda fase de control de la liberación. Es decir, en el comprimido de liberación sostenida de la presente invención, la liberación de pregabalina se controla mediante el sistema de control de la liberación de dos fases. El comprimido de liberación sostenida de acuerdo con la presente invención se puede administrar una vez al día controlando el mecanismo de liberación de la pregabalina que tiene ventana de absorción limitada. En especial, el polímero en la primera fase de control de la liberación puede potenciar la flotabilidad de forma eficaz y asegurar así la 'expansibilidad' y la 'flotabilidad', lo que aumenta el tiempo de mantenimiento de la forma así como el tiempo de mantenimiento de la flotación, después de ponerse en contacto con agua, minimizando de este modo las variaciones individuales en la absorción de la pregabalina (en especial, el tiempo para alcanzar la concentración en plasma máxima, $T_{m\acute{a}x}$) originadas en las distintas motilidades gastrointestinales. Y además, es posible controlar una concentración en sangre máxima ($C_{m\acute{a}x}$) y una biodisponibilidad controlando el tiempo de liberación y/o las características de retención gástrica a través de cantidades variables del polímero en la primera y/o segunda fase(s) de control de la liberación.

Breve descripción de los dibujos

La FIG. 1 muestra los aspectos del comprimido de la liberación sostenida preparado de acuerdo con la presente invención y el comprimido de liberación sostenida del Ejemplo Comparativo 1, que se obtuvieron 6 horas

después de iniciar la prueba de disolución. A: el comprimido de liberación sostenida preparado de acuerdo con la presente invención, B: el comprimido de liberación sostenida del Ejemplo Comparativo 1.

La FIG. 2 muestra los resultados de los estudios farmacocinéticos de los comprimidos de liberación sostenida preparados de acuerdo con la presente invención (Ejemplos 5, 13 y 20) y la formulación comparativa.

5 La FIG. 3 muestra los resultados de los estudios farmacocinéticos de los comprimidos de liberación sostenida preparados de acuerdo con la presente invención (Ejemplos 23, 28 y 31) y la formulación comparativa.

Mejor modo de llevar a cabo la invención

10 La presente invención proporciona un comprimido de liberación sostenida que tiene el sistema de control de la liberación de dos fases, el cual consiste en una primera fase de control de la liberación que comprende pregabalina o su sal e hidroxipropilmetilcelulosa y una segunda fase de control de la liberación que comprende óxido de polietileno como un polímero de hinchamiento, estando la primera fase de control de la liberación dispersa de forma homogénea en la segunda fase de control de la liberación.

15 El comprimido de liberación sostenida de acuerdo con la presente invención es un sistema de entrega de fármaco de retención gástrica, en el que el fármaco (es decir, la pregabalina) se libera de forma continua mientras permanece en el estómago durante un tiempo predeterminado después de la administración oral, maximizando de este modo la absorción de la pregabalina en el intestino delgado superior. En el comprimido de liberación sostenida de la presente invención, la liberación de pregabalina se controla en la primera fase de control de la liberación y después la pregabalina liberada de la primera fase de control de la liberación se controla adicionalmente durante el paso a través de la segunda fase de control de la liberación. Es decir, en el comprimido de liberación sostenida de la presente invención, la liberación de pregabalina se controla mediante el sistema de control de la liberación de dos fases. Y además, el polímero en la primera fase de control de la liberación puede potenciar de forma eficaz la flotabilidad y asegurar así la 'expansibilidad' y la 'flotabilidad', lo que aumenta el tiempo de mantenimiento de la forma así como el tiempo de mantenimiento de la flotación después de ponerse en contacto con agua, minimizando de este modo las variaciones individuales en la absorción de la pregabalina (en especial, el tiempo para alcanzar la concentración en plasma máxima, $T_{máx}$) originadas en motilidades gastrointestinales distintas. Además, es posible controlar una concentración en sangre máxima ($C_{máx}$) y una biodisponibilidad controlando el tiempo de liberación y/o las características de retención gástrica a través de cantidades variables del polímero en la primera y/o segunda fase(s) de control de la liberación. Por lo tanto, el comprimido de liberación sostenida de acuerdo con la presente invención se puede administrar una vez al día controlando el mecanismo de liberación de la pregabalina que tiene ventana de absorción limitada.

20 La primera fase de control de la liberación comprende hidroxipropilmetilcelulosa, de manera que se controla la liberación de la pregabalina y se mejora la flotabilidad. La hidroxipropilmetilcelulosa se expande en contacto con agua para formar una matriz, controlando de este modo la liberación de la pregabalina y mejora la flotabilidad a base de su propia baja densidad. La hidroxipropilmetilcelulosa utilizada en el comprimido de liberación sostenida de la presente invención puede tener una viscosidad que varía de 100 a 150.000 centipoises, preferentemente de 400 a 100.000 centipoises. El hidroxipropilmetilcelulosa puede estar presente en una cantidad que varía desde el 10 al 70 % en peso, a base del peso total del comprimido. Cuando la hidroxipropilmetilcelulosa se utiliza en una cantidad por debajo del 10 %, la disolución del principio activo puede ser demasiado rápida como para mostrar un patrón de liberación sostenida deseado. Cuando la hidroxipropilmetilcelulosa se utiliza en una cantidad por encima del 70 %, la disolución del principio activo puede volverse lenta debido a la formación de una matriz gruesa, lo que resulta en que muestra una concentración de fármaco por debajo de una concentración terapéutica apropiada. La primera fase de control de la liberación puede comprender adicionalmente un aglutinante utilizado convencionalmente en el campo de los productos farmacéuticos, preferentemente hidroxipropilcelulosa. La cantidad del aglutinante no está limitada. Es decir, el aglutinante se puede utilizar en una cantidad suficiente para formar la primera fase de control de la liberación, por ejemplo la primera fase de control de la liberación en una forma granular.

25 La segunda fase de control de la liberación comprende óxido de polietileno como un polímero de hinchamiento, de manera que se mejora la expansibilidad y la flotabilidad para aumentar el tiempo de retención gástrica. El óxido de polietileno puede tener un peso molecular promedio que varía de 100.000 a 7.000.000, preferentemente de 4.000.000 a 7.000.000. El óxido de polietileno puede estar presente en una cantidad que varía del 5 al 40 % en peso, a base del peso total del comprimido. Cuando se utiliza el óxido de polietileno en una cantidad por debajo del 5 %, podría no mostrarse expansión suficiente. Cuando el óxido de polietileno se utiliza en una cantidad por encima del 40 %, puede ser difícil controlar la liberación del fármaco.

30 La segunda fase de control de la liberación puede comprender uno o más excipientes convencionalmente utilizados en el campo de los productos farmacéuticos, tales como un diluyente, un lubricante, etc. por ejemplo, el diluyente incluye celulosa microcristalina, lactosa, etc. y el lubricante incluye estearato de magnesio, estearato de cinc, dióxido de silicio coloidal, etc. Y además, la segunda fase de control de la liberación puede comprender adicionalmente crospovidona o almidón glicolato de sodio como un agente de flotación complementario. Si es necesario, la segunda fase de control de la liberación puede comprender adicionalmente hidroxipropilmetilcelulosa como un agente de prevención de la erosión, para prevenir la erosión potencial después de la expansión.

60

El comprimido de liberación sostenida de acuerdo con la presente invención puede estar recubierto con un agente de recubrimiento de película convencional.

En una realización, un tiempo para alcanzar la concentración en plasma máxima (T_{máx}) puede variar de 4 a 8 horas después de la administración oral del comprimido de liberación sostenida de la presente invención. En otra realización, el comprimido de liberación sostenida de la presente invención se puede agrandar hasta un tamaño de 12 mm al ponerse en contacto con agua. En todavía otra realización, el comprimido de liberación sostenida de la presente invención puede flotar dentro de los 30 minutos después de ponerse en contacto con agua y el estado de flotación resultante puede mantenerse durante por lo menos 12 horas. En todavía otra realización, cuando una prueba de disolución *in vitro* del comprimido de liberación sostenida de la presente invención se lleva a cabo de acuerdo con la Farmacopea Coreana o la Farmacopea de Estados Unidos, el principio activo (es decir, la pregabalina) se libera en una cantidad por debajo del 30% dentro de 1 hora, en una cantidad (tasa de disolución acumulativa) que varía del 20 al 75% dentro de las 4 a 6 horas; en una cantidad (tasa de disolución acumulativa) por encima del 75% dentro de las 12 horas.

La presente invención también proporciona un procedimiento para preparar un comprimido de liberación sostenida que tiene el sistema de control de la liberación de dos fases. El comprimido de liberación sostenida que tiene el sistema de control de la liberación de dos fases de acuerdo con la presente invención se puede preparar proporcionando una primera fase de control de la liberación, normalmente una primera fase de control de la liberación en una forma granular, y después comprimiendo la primera fase de control de la liberación con los componentes restantes. Por ejemplo, el procedimiento para preparar un comprimido de liberación sostenida que tenga el sistema de control de la liberación de dos fases puede comprender (a) granular una mezcla de pregabalina o su sal e hidroxipropilmetilcelulosa y (b) mezclar los gránulos obtenidos en la etapa (a) con óxido de polietileno y un excipiente farmacéuticamente aceptable, seguido de la compresión de la mezcla resultante.

El granulado se puede realizar utilizando una solución aglutinante. En una realización, la etapa (a) se puede realizar granulando una mezcla de pregabalina (o su sal) e hidroxipropilmetilcelulosa en un granulador por vía húmeda (por ejemplo, mezclador de alto cizallamiento o de un recipiente), utilizando una solución aglutinante (por ejemplo, una solución de etanol acuosa de hidroxipropilcelulosa), para formar una primera fase de control de la liberación. La primera fase de control de la liberación obtenida se mezcla con los componentes de la segunda fase de control de la liberación, es decir, óxido de polietileno y un excipiente farmacéuticamente aceptable, seguido de la compresión de la mezcla resultante. El excipiente farmacéuticamente aceptable incluye un diluyente, un lubricante (tal como estearato de magnesio, estearato de cinc, dióxido de silicio coloidal, etc.), etc. Y además, los componentes de la segunda fase de control de la liberación pueden comprender adicionalmente crospovidona o almidón glicolato de sodio como un agente de flotación complementario y/o hidroxipropilmetilcelulosa como un agente que previene la erosión. El procedimiento de la presente invención puede comprender adicionalmente recubrir con un agente de recubrimiento de película convencional.

La presente invención se describirá con más detalle con referencia a los siguientes ejemplos y ejemplos experimentales. Estos ejemplos y ejemplos experimentales son solo para fines ilustrativos y no pretenden limitar el ámbito de la presente invención.

Ejemplos 1 al 34

Los comprimidos de liberación sostenida se prepararon de acuerdo con los componentes y cantidades mostrados en las Tablas 1 a 5. Las cantidades de las Tablas 1 a 5 representan el peso (mg) de cada componente por un comprimido. La pregabalina y la hidroxipropilmetilcelulosa (Metolose™ 90SH-100.000 cps SR, Shinetsu) se cargaron en un mezclador de alta velocidad y después se añadió en ella una solución aglutinante (preparada disolviendo hidroxipropilcelulosa (HPC JF) en una solución de etanol al 50%). El mezclador se hizo girar a 250 rpm durante 3 minutos para proporcionar gránulos. Los gránulos resultantes se secaron y después se tamizaron con una máquina de molienda. Los gránulos obtenidos se mezclaron con óxido de polietileno (Polyox 301 y/o Polyox 303), junto con un agente de flotación complementario (crospovidona o almidón glicolato de sodio), un diluyente (hidroxipropilcelulosa o celulosa microcristalina) o un lubricante (dióxido de silicio coloidal) durante 5 minutos. Se mezcló adicionalmente estearato de magnesio con la mezcla durante 3 minutos, seguido de compresión para obtener los comprimidos de liberación sostenida.

<Tabla 1>

Componentes		Ejemplo (mg por un comprimido)								
		1	2	3	4	5	6	7	8	9
Primera fase de control de la liberación	Pregabalina	300	300	300	300	300	300	300	300	300
	Hidroxipropilmetilcelulosa	350	350	350	350	300	250	300	300	300
	Hidroxipropilcelulosa	25	25	25	25	25	25	25	25	25

(continuación)

Componentes		Ejemplo (mg por un comprimido)								
		1	2	3	4	5	6	7	8	9
Segunda fase de control de la liberación	Óxido de polietileno (Polyox 301)	100	-	100	100	100	100	50	150	100
	Óxido de polietileno (Polyox 303)	-	100	-	-	-	-	-	-	-
	Crospovidona	-	-	50	-	50	50	50	50	100
	Almidón glicolato de sodio	-	-	-	50	-	-	-	-	-
	Dióxido de silicio coloidal	15	15	15	15	15	15	15	15	15
	Estearato de magnesio	5	5	5	5	5	5	5	5	5
Total		795	795	845	845	795	745	745	845	845

<Tabla 2>

Componentes		Ejemplo (mg por un comprimido)									
		10	11	12	13	14	15	16	17	18	
Primera fase de control de la liberación	Pregabalina	300	300	300	300	300	300	300	300	300	
	Hidroxiopropilmetilcelulosa	250	150	150	350	350	100	100	250	250	
	Hidroxiopropilcelulosa	25	15	15	25	25	10	10	15	15	
Segunda fase de control de la liberación	Óxido de polietileno (Polyox 301)	100	300	200	100	100	100	100	100	100	
	Hidroxiopropilmetilcelulosa (100.000 cps)	100	-	-	-	-	-	-	-	-	
	Hidroxiopropilmetilcelulosa (400 cps)	-	-	100	-	-	300	-	-	-	
	Crospovidona	-	50	50	-	-	50	50	-	-	
	Almidón glicolato de sodio	-	-	-	50	-	-	-	100	200	
	Celulosa microcristalina	-	-	-	50	100	-	-	-	-	
	Dióxido de silicio coloidal	15	15	15	15	15	15	15	15	15	
	Estearato de magnesio	5	5	5	5	5	5	5	5	5	
Total		845	835	835	895	895	880	580	785	885	

<Tabla 3>

Componentes		Ejemplo (mg por un comprimido)			
		19	20	21	22
Primera fase de control de la liberación	Pregabalina	300	300	300	300
	Hidroxiopropilmetilcelulosa	150	200	150	150
	Hidroxiopropilcelulosa	15	20	15	15

ES 2 586 057 T3

(continuación)

Componentes		Ejemplo (mg por un comprimido)			
		19	20	21	22
	Óxido de polietileno (Polyox 301)	100	100	100	100
	Hidroxiopropilmetilcelulosa(100 cps)	-	-	100	-
Segunda fase de control de la liberación	Crospovidona	-	-	-	50
	Dióxido de silicio coloidal	15	15	15	15
	Estearato de magnesio	5	5	5	5
Total		585	640	685	635

<Tabla 4>

Componentes		Ejemplo (mg por un comprimido)								
		23	24	25	26	27	28	29	30	31
Primera fase de control de la liberación	Pregabalina	150	150	150	150	150	150	150	150	150
	Hidroxiopropilmetilcelulosa	300	300	450	350	350	500	200	350	400
	Hidroxiopropilcelulosa	25	25	25	25	25	25	20	20	20
Segunda fase de control de la liberación	Óxido de polietileno (Polyox 301)	100	100	100	100	100	100	100	100	100
	Crospovidona	50	50	50	-	-	-	-	-	-
	Almidón glicolato de sodio	-	-	-	50	50	50	-	-	-
	Celulosa microcristalina	-	150	-	50	200	50	-	-	-
	Dióxido de silicio coloidal	10	10	10	10	10	10	10	10	10
	Estearato de magnesio	5	5	5	5	5	5	5	5	5
Total		640	740	790	740	890	890	485	635	685

<Tabla 5>

Componentes		Ejemplo (mg por un comprimido)		
		32	33	34
Primera fase de control de la liberación	Pregabalina	75	75	75
	Hidroxiopropilmetilcelulosa	300	575	475
	Hidroxiopropilcelulosa	20	25	15
Segunda fase de control de la liberación	Óxido de polietileno (Polyox 301)	100	100	100
	Crospovidona	50	50	-
	Almidón glicolato de sodio	-	50	-
	Celulosa microcristalina	-	-	-
	Dióxido de silicio coloidal	10	10	10
	Estearato de magnesio	5	5	5
Total		560	890	680

Ejemplo Comparativo 1

Se mezclaron pregabalina (300 g), Kollidon SR (256 g), Plasdone XL (280 g), Polyox N60K NF (224 g) y Carbopol 71G (56,5 g) durante 5 minutos. Adicionalmente se mezcló estearato de magnesio (5,5 g) con la mezcla durante 3 minutos, seguido de compresión para obtener comprimidos.

5 Ejemplo Experimental 1: Prueba de disolución *in vitro*

10 Las pruebas de disolución de los comprimidos preparados en los Ejemplos 1 al 34 se realizaron de acuerdo con la 'Prueba de Disolución 2 (Procedimiento de Pala)' de la Farmacopea Coreana. Como medio de disolución se utilizaron 900 ml de una solución de HCl 0,06 N y la prueba de disolución se realizó a $37 \pm 0,5$ °C y a la velocidad de rotación de pala de 50 rpm. Se tomó una alícuota del medio de disolución en los tiempos 0,5, 1, 2, 3, 4, 6, 8, 12, 16 y 24 minutos, respectivamente. Cada alícuota se analizó con HPLC (a 210 nm) para calcular las tasas de disolución. Los resultados se presentan en las Tablas 6 a 10. Como se muestra en las Tablas 6 a 10, los comprimidos preparados de acuerdo con la presente invención mostraron excelentes patrones de disolución de liberación sostenida.

<Tabla 6>

Tiempo (h)	Ejemplo (Tasa de disolución, %)								
	1	2	3	4	5	6	7	8	9
0,5	9,2	11,1	10,2	11,0	11,8	11,2	11,3	10,4	9,3
1	16,1	16,9	16,3	17,2	18,4	17,6	18,2	16,4	16,1
2	25,5	25,6	25,1	25,1	28,3	27,3	28,7	25,9	26,7
3	36,6	32,9	32,5	33,7	36,7	35,6	36,7	33,1	34,6
4	46,2	39,6	38,7	40,2	43,9	43,3	44,0	40,1	41,5
6	58,6	51,2	49,5	51,5	55,5	55,8	54,2	51,0	52,7
8	66,5	60,7	58,1	61,5	65,5	66,9	62,9	60,7	62,0
12	85,5	76,7	72,2	77,7	80,6	83,4	75,8	75,3	77,0
16	100,6	89,1	83,5	88,9	92,3	96,3	86,4	86,7	88,5
24	101,4	101,6	96,9	100,9	105,1	108,8	101,8	101,4	103,9

15

<Tabla 7>

Tiempo (h)	Ejemplo (Tasa de disolución, %)								
	10	11	12	13	14	15	16	17	18
0,5	8,2	9,2	9,3	11,9	11,5	9,1	11,6	11,0	11,9
1	13,1	14,4	15,5	17,9	17,6	14,7	18,3	17,2	19,9
2	21,3	23,0	25,1	27,9	26,9	24,1	29,7	26,6	30,2
3	28,3	30,3	33,5	35,8	34,1	31,5	39,3	34,0	38,1
4	34,8	37,1	40,6	41,4	40,3	38,7	47,9	41,4	46,1
6	47,1	49,7	54,2	53,1	51,3	50,6	62,5	53,7	59,8
8	57,5	60,5	65,1	62,0	60,3	59,6	73,9	64,4	70,5
12	74,9	77,0	82,4	77,2	75,1	75,0	91,5	80,6	84,1
16	87,4	89,1	93,8	88,3	86,0	87,0	99,8	91,5	94,0
24	103,0	104,7	103,8	98,9	96,6	99,4	102,6	102,2	102,7

<Tabla 8>

Tiempo (h)	Ejemplo (Tasa de disolución, %)			
	19	20	21	22
0,5	10,2	9,7	8,9	9,8
1	15,5	15,0	14,3	16,2
2	24,8	24,1	23,3	26,6
3	33,2	32,3	31,4	35,3

(continuación)

Tiempo (h)	Ejemplo (Tasa de disolución, %)			
	19	20	21	22
4	40,7	39,7	38,7	43,2
6	54,1	52,8	52,2	56,9
8	66,1	64,4	63,5	69,1
12	84,1	80,3	81,5	87,0
16	95,3	92,3	93,0	98,0
24	102,8	101,0	103,4	106,5

<Tabla 9>

Tiempo (h)	Ejemplo (Tasa de disolución, %)								
	23	24	25	26	27	28	29	30	31
0,5	12,9	12,7	11,5	13,1	12,7	12,3	12,8	12,5	11,0
1	19,1	19,5	17,7	19,8	18,8	18,6	20,2	19,0	17,4
2	30,1	29,5	27,2	30,2	28,1	28,0	33,9	29,1	26,7
3	39,3	36,6	34,0	39,0	35,9	35,5	43,4	37,2	34,4
4	47,1	43,5	40,8	46,2	42,5	41,6	51,9	44,3	43,2
6	58,7	50,8	50,2	57,5	53,6	51,1	66,4	56,4	51,7
8	68,9	58,1	56,6	67,9	63,1	58,7	78,4	66,3	62,0
12	83,9	70,6	69,7	83,5	77,8	71,6	95,1	81,6	76,0
16	95,4	80,6	79,8	94,3	87,9	82,1	104,7	92,6	87,4
24	107,9	95,1	94,8	109,0	101,0	97,0	105,7	104,4	99,1

5

<Tabla 10>

Tiempo (h)	Ejemplo (Tasa de disolución, %)		
	32	33	34
0,5	11,0	10,7	11,6
1	18,9	16,3	17,8
2	30,5	24,7	27,6
3	38,3	31,1	36,7
4	45,9	36,3	43,2
6	58,3	44,2	53,4
8	66,6	51,3	60,5
12	79,2	63,1	75,4
16	88,3	73,1	85,3
24	96,4	86,7	97,1

Ejemplo Experimental 2: Medición de los tiempos de inicio de la flotación y los tiempos de mantenimiento de la flotación

Las pruebas de disolución de los comprimidos preparados en los Ejemplos anteriores se realizaron de acuerdo con la 'Prueba de Disolución 2 (Procedimiento de Pala)' de la Farmacopea Coreana. Como medio de disolución se utilizaron 900 ml de una solución de HCl 0,06 N y la prueba de disolución se realizó a $37 \pm 0,5$ °C y a la velocidad de rotación de pala de 50 rpm. Se midieron los tiempos de demora de la flotación y después se midieron los tiempos de mantenimiento de la flotación hasta las 24 horas. Los resultados se presentan en las Tablas 11 a 13. Como se muestra en las Tablas 11 a 13, los comprimidos preparados de acuerdo con la presente invención iniciaron la flotación dentro de los 30 minutos y cada flotación se mantuvo durante por lo menos 24 horas.

10

<Tabla 11>

	Ejemplo 5	Ejemplo 13	Ejemplo 20
Tiempo de demora de la flotación	3 ~ 6 min	20 ~ 25 min	12 ~ 15 min
Tiempo de mantenimiento de la flotación	24 horas	24 horas	24 horas

<Tabla 12>

	Ejemplo 23	Ejemplo 28	Ejemplo 31
Tiempo de demora de la flotación	3 ~ 6 min	18 ~ 20 min	8 ~ 10 min
Tiempo de mantenimiento de la flotación	24 horas	24 horas	24 horas

5

<Tabla 13>

	Ejemplo 32	Ejemplo 33	Ejemplo 34
Tiempo de demora de la flotación	4 ~ 10 min	4 ~ 7 min	6 ~ 7 min
Tiempo de mantenimiento de la flotación	24 horas	24 horas	24 horas

Ejemplo Experimental 3: Medición del tamaño de expansión

10 Las pruebas de disolución de los comprimidos preparados en los Ejemplos anteriores se realizaron de acuerdo con la 'Prueba de Disolución 2 (Procedimiento de Pala)' de la Farmacopea Coreana. Como medio de disolución se utilizaron 900 ml de una solución de HCl 0,06 N y la prueba de disolución se realizó a $37 \pm 0,5$ °C y a la velocidad de rotación de pala de 50 rpm. Cada comprimido se recuperó 24 horas después de iniciar la prueba de disolución y después se midió el tamaño de los mismos. Los resultados se presentan en las Tablas 14 a 16. Como se muestra en las Tablas 14 a 16, los tamaños de los comprimidos preparados de acuerdo con la presente invención se aumentaron hasta por encima de los 12 mm, el tamaño de los cuales permite la retención gástrica.

<Tabla 14>

	Ejemplo 5	Ejemplo 13	Ejemplo 20
Tamaño del comprimido	30 X 20 mm	32 X 22 mm	25 X 15 mm

15

<Tabla 15>

	Ejemplo 23	Ejemplo 28	Ejemplo 31
Tamaño del comprimido	28 X 18 mm	30 X 20 mm	28 X 15 mm

<Tabla 16>

	Ejemplo 32	Ejemplo 33	Ejemplo 34
Tamaño del comprimido	32 X 13 mm	29 X 15 mm	30 X 15 mm

20 Ejemplo Experimental 4: Comparación del tamaño del comprimido y de los contenidos de agua

Las pruebas de disolución de los comprimidos preparados en los Ejemplos 5, 13, 20 y el Ejemplo Comparativo 1 se

5 realizaron de acuerdo con la 'Prueba de Disolución 2 (Procedimiento de Pala)' de la Farmacopea Coreana. Como medio de disolución se utilizaron 900 ml de una solución de HCl 0,06 N y la prueba de disolución se realizó a $37 \pm 0,5$ °C y a una velocidad de rotación de pala de 50 rpm. Cada comprimido se recuperó 6 horas después de iniciar la prueba de disolución y después se tomó la imagen. Y además, cada comprimido se recuperó a las 2, 6 y 24 horas después de iniciar la prueba de disolución y después se retiró el medio de disolución durante aproximadamente 1 minuto. Se midió cada cambio de tamaño y cada cambio de peso se obtuvo midiendo el contenido de agua de los mismos. Los resultados se presentan en la Tabla 17.

<Tabla 17>

Tiempo (h)	Ejemplo 5		Ejemplo 13		Ejemplo 20		Ejemplo Comparativo 1	
	Cambio de peso (%)	Cambio de tamaño (%)	Cambio de peso (%)	Cambio de tamaño (%)	Cambio de peso (%)	Cambio de tamaño (%)	Cambio de peso (%)	Cambio de tamaño (%)
2	242	152	283	168	222	140	208	132
6	322	184	363	208	305	165	242	139
24	437	219	482	242	402	187	Comprimido triturado	Comprimido triturado

10 Como se muestra en la Tabla 17, los comprimidos preparados en los Ejemplos 5, 13 y 20 mostraron propiedades más destacables en cambio de tamaño y contenidos de agua, en comparación con el comprimido del Ejemplo Comparativo 1. Estos resultados muestran que los comprimidos de la presente invención pueden aumentar el tiempo de retención gástrica y así controlar de forma eficaz la liberación del fármaco. Y además, como se muestra en la FIG. 1, el comprimido preparado de acuerdo con la presente invención (el comprimido del Ejemplo 5) se expandió de forma homogénea con la formación de una matriz firme, mientras que el comprimido del Ejemplo Comparativo 1 se trituró en trozos sin formar una matriz firme.

Ejemplo Experimental 5: Medición de la tasa de disolución de acuerdo con la velocidad de rotación

20 Las pruebas de disolución de los comprimidos preparados en el Ejemplo 5 y el Ejemplo Comparativo 1 se realizaron de acuerdo con la 'Prueba de Disolución 2 (Procedimiento de Pala)' de la Farmacopea Coreana. Como medio de disolución se utilizaron 900 ml de una solución de HCl 0,06 N y la prueba de disolución se realizó a $37 \pm 0,5$ °C y a las velocidades de rotación de pala de 50 rpm y 200 rpm, respectivamente. Se tomó una alícuota del medio de disolución en los tiempos 1, 2, 3, 4 y 6 horas, respectivamente. Cada alícuota se analizó con HPLC (a 210 nm) para calcular las tasas de disolución. Los resultados se presentan en la Tabla 18.

<Tabla 18>

Tasa de disolución a 50 rpm y 200 rpm				
Tiempo (h)	Ejemplo 5		Ejemplo Comparativo 1	
	50 rpm	200 rpm	50 rpm	200 rpm
1	18,4	21,5	17,7	32,2
2	28,3	32,8	26,8	44,6
3	36,7	41,2	39,4	53,8
4	43,9	48,3	50,4	61,4
6	55,5	60,8	61,3	73,9

25 Como se muestra en la Tabla 18, el comprimido del Ejemplo 5 mostró pequeñas diferencias en la tasa de disolución cuando la velocidad de rotación de las pala se aumentó. Por el contrario, la tasa de disolución, en especial la tasa de disolución inicial, aumentó de forma notable en el comprimido del Ejemplo Comparativo 1, cuando se aumentó la velocidad de rotación de las pala. Estos resultados muestran que los comprimidos de la presente invención están menos afectados por la velocidad de rotación de la pala que el comprimido de liberación sostenida conocido en la técnica anterior y que, así, los comprimidos de la presente invención están menos afectados por la motilidad gastrointestinal, minimizando de este modo las variaciones individuales.

Ejemplo Experimental 6: Evaluación farmacocinética comparativa

Las evaluaciones farmacocinéticas comparativas sobre los comprimidos preparados en el Ejemplo 5 y el Ejemplo Comparativo 1 se realizaron utilizando perros de la raza beagle. Se dividieron en 2 grupos perros de la raza beagle (peso corporal: aproximadamente 10 kg) en ayunas durante 12 horas, teniendo cada grupo 4 perros (es decir n=4). Se proporcionó a los perros un único alimento mezclado que consistía en alimento sólido y nutrientes líquidos. 1 hora después de alimentarlos, se administró por vía oral a los perros de cada grupo el comprimido del Ejemplo 5 y el comprimido del Ejemplo Comparativo 1, respectivamente. La sangre (aproximadamente 0,5 ml) se recolectó utilizando un inyector tratado con heparina, en los tiempos 0,5, 1, 1,5, 2, 2,5, 3, 4, 6, 8, 12 y 24 horas después de la administración. La sangre recolectada se centrifugó a 10.000 rpm durante 1 minuto y después el suero separado se almacenó a -20 °C para el análisis. La concentración de pregabalina en el suero se analizó con CL/EM/EM. Los parámetros farmacocinéticos obtenidos a partir de los perfiles de concentración en sangre se presentan en la Tabla 19 a continuación.

<Tabla 19>

Parámetros	Ejemplo 5	Ejemplo Comparativo 1
ABC _{0-24h} (ug • h/ml)	321,3 ± 59,4	275,0 ± 83,1
C _{máx} (ug/ml)	26,6 ± 5,0	20,0 ± 6,8
T _{máx} (h)	5,1 ± 1,1 (4,0 ~ 8,0)	6,1 ± 4,5 (1,5 ~ 12,0)

Como se muestra en la Tabla 19, el comprimido del Ejemplo Comparativo 1 mostró variaciones más grandes que el comprimido del Ejemplo 5. En especial, el tiempo para alcanzar la concentración en plasma máxima (T_{máx}) del comprimido del Ejemplo 5 fue solo de 4 a 8 horas, mientras que el T_{máx} del comprimido del Ejemplo Comparativo 1 fue de 1,5 a 12 horas. Estos resultados muestran que el comprimido de la presente invención está menos afectado por la motilidad gastrointestinal, minimizando de este modo las variaciones individuales.

Ejemplo Experimental 7: Estudio farmacocinético

Los estudios farmacocinéticos sobre los comprimidos preparados en los Ejemplos 5, 13, 20, 23, 28 y 31 se realizaron utilizando perros de la raza beagle, de acuerdo con el mismo procedimiento que en el Ejemplo 6. Se utilizaron como una formulación comparativa la cápsula Lyrica™ de 150 mg (Pfizer Inc.) y la cápsula Lyrica™ de 75 mg (Pfizer Inc.) disponibles de forma comercial. La concentración de pregabalina en el suero se analizó con CL/EM/EM. Los perfiles de concentración en sangre se muestran en las FIG. 2 y 3 y los parámetros farmacocinéticos obtenidos de los mismos se presentan en las Tablas 20 y 21 a continuación.

<Tabla 20>

Parámetros	Formulación comparativa (Cáp. Lyrica de 150 mg)	Ejemplo 5	Ejemplo 13	Ejemplo 20
ABC _{0-24h} (ug • h/ml)	156,1	319,3	306,1	227,5
C _{máx} (ug/ml)	22,0	27,2	22,9	18,6
T _{máx} (h)	0,7	5,0	6,5	4,8

<Tabla 21>

Parámetros	Formulación comparativa (Cáp. Lyrica de 75 mg)	Ejemplo 23	Ejemplo 28	Ejemplo 31
ABC _{0-24h} (ug • h/ml)	89,4	184,3	181,5	130,9
C _{máx} (ug/ml)	10,8	14,9	12,3	9,9
T _{máx} (h)	1,5	5,0	6,0	5,5

Como se muestra en la FIG. 2 y la Tabla 20, las absorciones de los comprimidos de liberación sostenida de los Ejemplos 5, 13 y 20 fueron más retardadas, en comparación con el comprimido de liberación inmediata de la formulación comparativa (Cápsula Lyrica™ de 150 mg). Y además, los comprimidos de los Ejemplos 5, 13 y 20 mostraron valores de T_{máx} retardados, a diferencia de la formulación comparativa para la administración dos veces

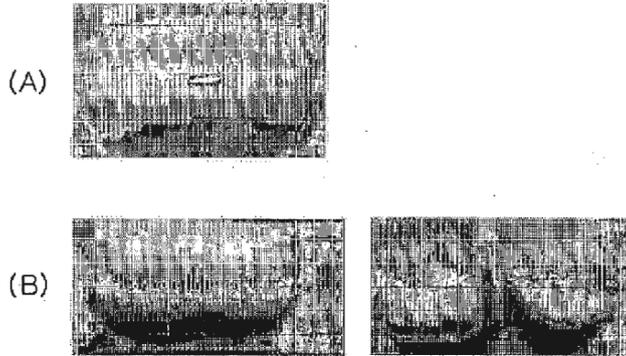
al día y ABC_{0-24h} aproximadamente 2,0 veces, 1,9 veces y 1,5 veces mayor que la formulación comparativa, respectivamente. De forma similar, como se muestran en la FIG. 3 y la Tabla 21, las absorciones de los comprimidos de liberación sostenida de los Ejemplos 23, 28 y 31 fueron más retardadas, en comparación con el comprimido de liberación inmediata de la formulación comparativa (cápsula Lyrica™ de 75 mg). Y además, los comprimidos de los Ejemplos 23, 28 y 31 mostraron valores de $T_{máx}$ retardados y ABC_{0-24h} aproximadamente 2,1 veces, 2,0 veces y 1,5 veces mayor que la formulación comparativa, respectivamente. Considerando que la pregabalina se absorbe en el intestino delgado superior, el comprimido de liberación sostenida de la presente invención puede permanecer en el estómago durante un periodo más largo que la formulación comparativa y la cantidad absorbida se puede controlar. Y además, se puede observar que, incluso cuando la dosis se cambia, el comprimido resultante puede permanecer en el estómago durante un periodo largo y por lo tanto permitir la liberación sostenida de la pregabalina.

REIVINDICACIONES

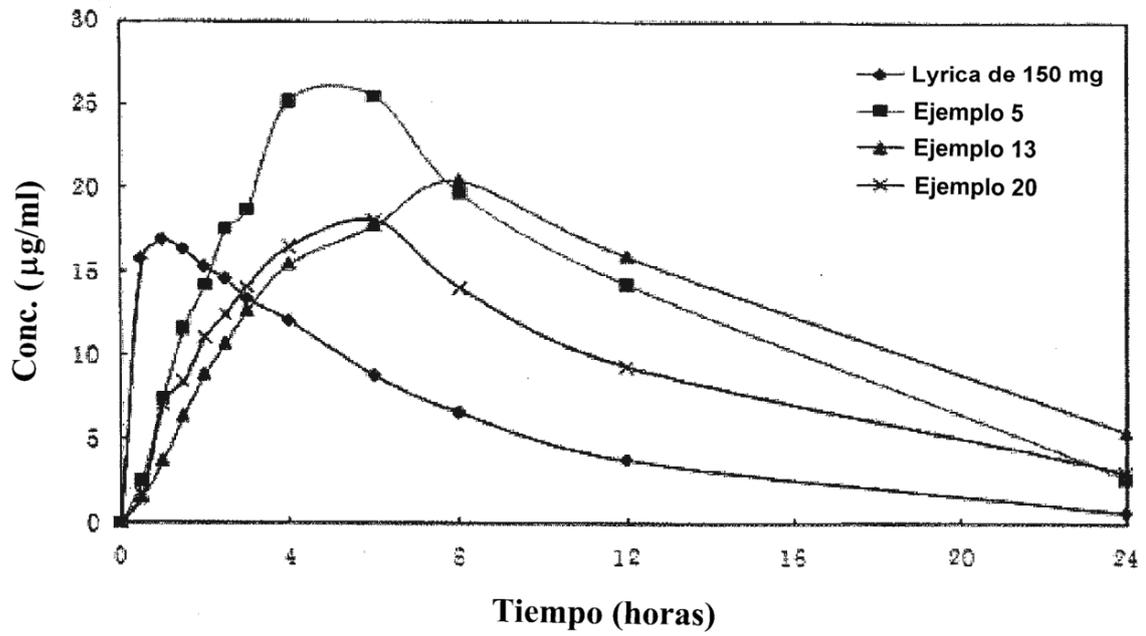
- 5 1. Un comprimido de liberación sostenida que tiene un sistema de control de la liberación de dos fases, que consiste en una primera fase de control de la liberación que comprende pregabalina o su sal e hidroxipropilmetilcelulosa y una segunda fase de control de la liberación que comprende óxido de polietileno como un polímero de hinchamiento, estando la primera fase de control de la liberación dispersa de forma homogénea en la segunda fase de control de la liberación.
2. El comprimido de liberación sostenida de acuerdo con la reivindicación 1, en el que la hidroxipropilmetilcelulosa en la primera fase de control de la liberación tiene una viscosidad que varía de 100 a 150.000 centipoises.
- 10 3. El comprimido de liberación sostenida de acuerdo con la reivindicación 2, en el que la hidroxipropilmetilcelulosa está presente en una cantidad que varía del 10 al 70 % en peso, a base del peso total del comprimido.
4. El comprimido de liberación sostenida de acuerdo con la reivindicación 1, en el que el óxido de polietileno en la segunda fase de control de la liberación tiene un peso molecular promedio que varía de 100.000 a 7.000.000.
5. El comprimido de liberación sostenida de acuerdo con la reivindicación 4, en el que el óxido de polietileno está presente en una cantidad que varía del 5 al 40 % en peso, a base del peso total del comprimido.
- 15 6. El comprimido de liberación sostenida de acuerdo con la reivindicación 1, en el que la primera fase de control de la liberación comprende adicionalmente hidroxipropilcelulosa como un aglutinante.
7. El comprimido de liberación sostenida de acuerdo con la reivindicación 1, en el que la segunda de fase de control de la liberación comprende adicionalmente crospovidona o almidón glicolato de sodio como un agente de flotación complementario.
- 20 8. El comprimido de liberación sostenida de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en el que un tiempo para alcanzar la concentración en plasma máxima (T_{máx}) varía de 4 a 8 horas después de la administración oral.
9. El comprimido de liberación sostenida de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en el que el comprimido se agranda hasta un tamaño de 12 mm al ponerse en contacto con agua.
- 25 10. El comprimido de liberación sostenida de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en el que el comprimido flota dentro de los 30 minutos después de ponerse en contacto con agua y el estado de flotación resultante se mantiene durante por lo menos 12 horas.
- 30 11. Un procedimiento de preparación de un comprimido de liberación sostenida que tiene el sistema de control de la liberación de dos fases, comprendiendo el procedimiento (a) granular una mezcla de pregabalina o su sal e hidroxipropilmetilcelulosa y (b) mezclar los gránulos obtenidos en la etapa (a) con óxido de polietileno y un excipiente farmacéuticamente aceptable, seguido de la compresión de la mezcla resultante.
12. El procedimiento de preparación de un comprimido de liberación sostenida que tiene el sistema de control de la liberación de dos fases de acuerdo con la reivindicación 11, en el que el granulado se realiza utilizando una solución aglutinante.

35

[Fig. 1]



[Fig. 2]



[Fig. 3]

