

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(21) 201891885 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2019.12.30

(22) Дата подачи заявки
2017.03.29

(51) Int. Cl. *A61K 9/24* (2006.01)
A61K 9/20 (2006.01)
A61K 9/00 (2006.01)
A61K 31/197 (2006.01)

(54) СОДЕРЖАЩАЯ ПРЕГАБАЛИН ВЫСОКОНАБУХАЕМАЯ ТРЕХСЛОЙНАЯ ТАБЛЕТКА С ЗАМЕДЛЕННЫМ ВЫСВОБОЖДЕНИЕМ ДЛЯ ПЕРОРАЛЬНОГО ПРИЕМА

(31) 10-2017-0014591

(32) 2017.02.01

(33) KR

(86) PCT/KR2017/003378

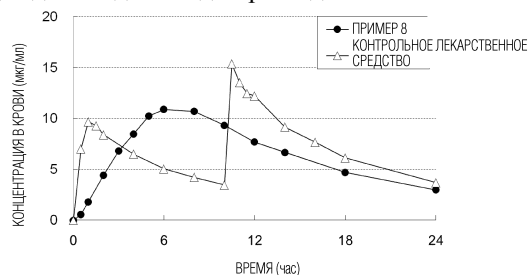
(87) WO 2018/143512 2018.08.09

(71) Заявитель:
ГЛ ФАРМТЕК КОРП. (KR)

(72) Изобретатель:
Ким Киунг Хун, Ли Киунг Соо, Сонг
Воо Хеон, Парк Дзун Санг (KR)

(74) Представитель:
Медведев В.Н. (RU)

(57) Раскрыта содержащая прегабалин высоконабухаемая трехслойная таблетка с замедленным высвобождением для перорального приема, подходящая для введения один раз в день.



A1

201891885

201891885

A1

ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

2420-551840ЕА/032

СОДЕРЖАЩАЯ ПРЕГАБАЛИН ВЫСОКОНАБУХАЕМАЯ ТРЕХСЛОЙНАЯ ТАБЛЕТКА С ЗАМЕДЛЕННЫМ ВЫСВОБОЖДЕНИЕМ ДЛЯ ПЕРОРАЛЬНОГО ПРИЕМА

Область техники, к которой относится изобретение

Настоящее изобретение относится к трехслойной таблетке с замедленным высвобождением, содержащей прегабалин. Более конкретно, настоящее изобретение относится к трехслойной таблетке, состоящей из верхнего слоя и нижнего слоя, содержащих прегабалин или его фармацевтически приемлемую соль и способный к набуханию полимер; и промежуточного слоя, содержащего прегабалин или его фармацевтически приемлемую соль и агент переноса среды. Трехслойная таблетка по настоящему изобретению состоит из верхнего слоя и нижнего слоя, содержащих способный к набуханию полимер, и промежуточного слоя, расположенного между ними.

В соответствии с настоящим изобретением, водная среда (например, вода, желудочный сок, кишечный сок и т.д.) эффективно доставляется к способному к набуханию полимеру верхнего слоя и нижнего слоя через агент переноса среды промежуточного слоя, тем самым дополнительно увеличивая способность к набуханию. Лекарственный препарат в соответствии с настоящим изобретением позволяет лекарственному средству оставаться в желудочно-кишечном тракте в течение более длительного времени. Таким образом, лекарственный препарат может улучшить эффективность абсорбции лекарственного средства в верхней части желудочно-кишечного тракта и контролировать лекарственное средство, чтобы оно непрерывно высвобождалось. Как таковой, лекарственный препарат в соответствии с настоящим изобретением представляет собой гастроретентивный лекарственный препарат с замедленным высвобождением, и, таким образом, этот лекарственный препарат подходит для введения один раз в день.

Предпосылки создания изобретения

Прегабалин представляет собой аналог γ -аминомасляной кислоты (гамма-аминомасляная кислота, GABA). Его химическое название (S)-3-(аминометил)-5-метилгексановая кислота, его молекулярная формула $C_8H_{17}NO_2$, и его молекулярная масса 159,23.

Патент США № 5563175 раскрывает, что γ -аминомасляная кислота

полезна в качестве противосудорожной терапии при расстройствах центральной нервной системы, таких как эпилепсия, хорea Хантингтона, церебральная ишемия, болезнь Паркинсона, поздняя дискинезия и т.п., и Патент США № RE 41920 раскрывает, что что изобутилгаба, глутаминовая кислота и γ -аминомасляная кислота, которые являются производными изобутилгаба, эффективны для лечения боли против гипералгезических и аллодинических действий.

Прегабалин представляет собой белый или бледно-желтый кристаллический порошок, обладающий водорастворимостью. Прегабалин связан с субъединицей альфа-2-дельта ($\alpha 2\delta$) кальциевого канала в центральном нерве и участвует в регуляции активности нейротрансммиттера (γ -аминомасляной кислот), и это используют для лечения периферической и центральной нейропатической боли, эпилепсии, фибромиалгии и т.д. Когда прегабалин вводят перорально при дозе 1-600 мг, количество абсорбции зависит от дозы, время достижения максимальной концентрации в крови (T_{max}) составляет от 0,8 до 1,2 часа, и период полувыведения лекарственного средства составляет от 5,2 до 6,6 часов. В настоящее время, прегабалин коммерчески доступен в виде продуктов, таких как капсулы для перорального приема (название продукта: капсулы Лирика, Pfizer), которые можно вводить два раза в день в ежедневной дозе от 150 мг до 600 мг максимум, и его можно использовать только в виде лекарственных форм с немедленным высвобождением.

Однако лекарственные средства, которые вводят два раза в день или три раза в день, представляют неудобства для пациентов, принимающих лекарственные средства. Комплаентность для пожилых пациентов или пациентов, принимающих лекарственные средства в течение длительного времени, значительно снижена.

Поскольку прегабалин можно применять только в лекарственных формах, которые можно вводить два раза в день, это неудобно с точки зрения комплаентности.

Если изменить способ введения лекарственного средства, которое вводят один раз в день, посредством усовершенствования лекарственного препарата, то есть следующие преимущества:

комплаентность для пациентов будет значительно улучшена; концентрация лекарственного средства в крови может поддерживаться постоянно, тем самым уменьшая или предотвращая нежелательные дозозависимые побочные эффекты; и эффективность лекарственного средства может поддерживаться непрерывно.

В частности, известно, что, для первого введения, прегабалин можно вводить два раза в день, а его дозу можно постепенно увеличивать с 75 мг за один раз до максимальной дозы 600 мг за день с интервалом 7 дней, и время достижения устойчивой концентрации лекарственного средства составляет от 24 до 48 часов после первого приема.

В настоящей заявке, если дозу постепенно увеличивают, наблюдая реакцию лекарственного средства, проявляемую при приеме лекарственного средства с точным соблюдением дозы, имеющей высокую комплаентность при использовании способа, такого как введение один раз в день, более точную конечную дозу можно определить с точки зрения безопасности и эффективности. Это связано с тем, что, если комплаентность низкая, доза не является точной, и, следовательно, конечная доза, которая определена путем увеличения дозы при наблюдении реакции на лекарственное средство, может быть неточной.

Согласно существующим клиническим исследованиям, известно, что прегабалин не абсорбируется гомогенно в желудочно-кишечном тракте, и что большинство лекарственных средств абсорбируются при помощи L-аминокислотного транспортера в верхней части желудочно-кишечного тракта. Поэтому абсорбция происходит главным образом в тонком кишечнике и восходящей ободочной кишке, и, если лекарственные средства проходят через печеночный изгиб, то они крайне незначительно абсорбируются.

Известно, что обычные таблетки с замедленным высвобождением проходят через печеночный изгиб примерно через 6 часов после введения. Таким образом, в случае разработки таблеток с замедленным высвобождением, содержащих прегабалин, таблетки будут проходить через печеночный изгиб примерно через 6 часов после

введения. Однако, поскольку прегабалин крайне незначительно абсорбируется в печеночном изгибе, высвобождение лекарственного средства из обычных таблеток с замедленным высвобождением, содержащих прегабалин, через 6 часов не является клинически значимым. Таким образом, поскольку существует ограничение времени, когда прегабалин абсорбируется в организме после введения, существует проблема разработки лекарственных препаратов, которые можно вводить один раз в день.

Подробное описание изобретения

Сущность изобретения

Существует проблема, заключающаяся в том, что прегабалин не может иметь фармакокинетические свойства, подходящие для введения один раз в день, поскольку существует ограничение места, где лекарственное средство абсорбируется в желудочно-кишечном тракте, и, таким образом, существует ограничение времени абсорбции после введения.

Как правило, для разработки лекарственных форм, подходящих для введения один раз в день, концентрация лекарственного средства, эффективная для организма, должна поддерживаться в течение 24 часов. Таким образом, время абсорбции лекарственного средства прегабалина следует увеличить путем увеличения времени пока прегабалин не пройдет через печеночный изгиб, который является участком, где поглощение прегабалина ограничено.

Для решения этих проблем настоящее изобретение нацелено на получение содержащей прегабалин высоконабухаемой трехслойной таблетки с замедленным высвобождением и высокой степенью набухания для перорального приема с использованием гастроретентивной системы доставки лекарственного средства.

Следовательно, целью настоящего изобретения является обеспечение содержащего прегабалин лекарственного препарата с замедленным высвобождением для перорального введения один раз в день, обладающего фармакокинетическими свойствами снижения побочных эффектов, при повышении при этом комплаентности и продлении времени эффективности действия, по сравнению с традиционными содержащими прегабалин

лекарственными препаратами для перорального введения два раза в день.

Техническое решение

Настоящее изобретение относится к трехслойной таблетке с замедленным высвобождением, содержащей прегабалин. Более конкретно, настоящее изобретение относится к содержащей прегабалин трехслойной таблетке с замедленным высвобождением, содержащей верхний слой и нижний слой, содержащие способный к набуханию полимер; и промежуточный слой, содержащий агент переноса среды, где трехслойная таблетка набухает, по меньшей мере, до 250% от ее исходного объема через два часа после того, как таблетка контактирует с водной средой.

Помимо этого, настоящее изобретение относится к трехслойной таблетке, состоящей из верхнего слоя и нижнего слоя, содержащих прегабалин или его фармацевтически приемлемую соль и способный к набуханию полимер; и промежуточного слоя, содержащего прегабалин или его фармацевтически приемлемую соль и агент переноса среды, где трехслойная таблетка набухает, по меньшей мере, до 250% от ее исходного объема через два часа после того, как таблетка контактирует с водной средой.

Трехслойная таблетка по настоящему изобретению состоит из верхнего слоя и нижнего слоя, содержащих способный к набуханию полимер, и промежуточного слоя, расположенного между ними, где трехслойная таблетка набухает, по меньшей мере, до 250% от ее исходного объема через два часа после того, как таблетка контактирует с водной средой.

В соответствии с настоящим изобретением, водная среда эффективно доставляется к способному к набуханию полимеру верхнего слоя и нижнего слоя через агент переноса среды промежуточного слоя, тем самым дополнительно увеличивая способность к набуханию. Лекарственный препарат в соответствии с настоящим изобретением позволяет лекарственному средству оставаться в желудочно-кишечном тракте в течение более длительного времени. Таким образом, лекарственный препарат может улучшить эффективность абсорбции лекарственного средства в верхней части желудочно-кишечного тракта и контролировать лекарственное средство, чтобы оно высвобождалось непрерывно. Как таковой, лекарственный препарат в соответствии с настоящим

изобретением представляет собой гастроретентивный лекарственный препарат с замедленным высвобождением, и, таким образом, лекарственный препарат подходит для введения один раз в день.

Эффект изобретения

Что касается лекарственных средств, таких как прегабалин, которые адсорбируются главным образом в верхней части желудочно-кишечного тракта, был разработан лекарственный препарат, подходящий для введения один раз в день, путем применения технологии получения лекарственного препарата с замедленным высвобождением с регулированием скорости высвобождения лекарственного средства и гастроретентивной системы доставки лекарственного средства одновременно.

В настоящем изобретении, способный к набуханию полимер разделен на верхний слой и нижний слой, и агент переноса среды расположен между верхним слоем и нижним слоем таким образом, что большое количество водной среды может быстро доставляться к способному к набуханию полимеру. Таким образом, трехслойная таблетка по настоящему изобретению, может набухать по меньшей мере до 250% от ее исходного объема через два часа после того, как таблетка контактирует с водной средой и, таким образом, улучшается набухаемость по сравнению с таблетками в простых матричных формах, а изменение размера таблетки больше, чем в таблетках в простых матричных формах.

Как таковые, таблетки с увеличенным размером не могут пройти через привратник желудка и оставаться в желудке в течение более длительного периода.

Следовательно, в соответствии с настоящим изобретением, возможно продление времени пребывания в желудке и, как результат, улучшение абсорбции лекарственного средства, таким образом, обеспечивается трехслойная таблетка с замедленным высвобождением, которую можно принимать один раз в день.

Краткое описание чертежей

Фиг. 1 представляет график сравнения изменений объема в испытании набухания содержащих прегабалин трехслойных таблеток с замедленным высвобождением для перорального приема, полученных в

Примерах 1-4.

Фиг. 2 представляет график сравнения изменений объема в испытании набухания содержащих прегабалин трехслойных таблеток с замедленным высвобождением для перорального приема, полученных в Примерах 5-7.

Фиг. 3 представляет график, показывающий результаты фармакокинетических испытаний, полученные при введении собакам бигль один раз таблетки Примера 8 и контрольных средств (капсула Lyrica®) два раза, соответственно.

Лучший способ осуществления изобретения

Настоящее изобретение относится к трехслойной таблетке с замедленным высвобождением, содержащей прегабалин. Более конкретно, настоящее изобретение относится к трехслойной таблетке, состоящей из верхнего слоя и нижнего слоя, содержащих прегабалин или его фармацевтически приемлемую соль и способный к набуханию полимер; и промежуточного слоя, содержащего прегабалин или его фармацевтически приемлемую соль и агент переноса среды, где трехслойная таблетка набухает до по меньшей мере 250% от ее исходного объема через два часа после того, как таблетка контактирует с водной средой. Трехслойная таблетка по настоящему изобретению состоит из верхнего слоя и нижнего слоя, содержащих способный к набуханию полимер, и промежуточного слоя, расположенного между ними.

В соответствии с настоящим изобретением, водная среда эффективно доставляется к способному к набуханию полимеру верхнего слоя и нижнего слоя через агент переноса среды промежуточного слоя, таким образом, что трехслойная таблетка набухает до по меньшей мере 250% от ее исходного объема через два часа после того, как таблетка контактирует с водной средой, тем самым дополнительно увеличивая набухаемость. Лекарственный препарат в соответствии с настоящим изобретением позволяет лекарственному средству оставаться в желудочно-кишечном тракте в течение более длительного времени. Таким образом, лекарственный препарат может улучшить эффективность абсорбции лекарственного средства в верхней части желудочно-кишечного тракта и контроль лекарственного средства, которое должно высвобождаться непрерывно. Как

таковой, лекарственный препарат в соответствии с настоящим изобретением представляет собой гастроретентивный лекарственный препарат с замедленным высвобождением, поэтому этот лекарственный препарат подходит для введения один раз в день.

Трехслойная таблетка с замедленным высвобождением для перорального приема в соответствии с настоящим изобретением может содержать терапевтически эффективное количество прегабалина на единичную дозированную форму.

Трехслойная таблетка по настоящему изобретению состоит из трех слоев и, в частности, состоит из верхнего слоя и нижнего слоя, содержащих способный к набуханию полимер, и промежуточного слоя между этими слоями, содержащего агент переноса среды. Однако, при необходимости, таблетку можно получить в виде многослойной таблетки, состоящей из трех и более слоев, включающих указанные три слоя.

Когда трехслойная таблетка по настоящему изобретению контактирует с водной средой, агент переноса среды, находящийся в промежуточном слое, вводит водную среду в таблетку, и затем доставляет водную среду к способному к набуханию полимеру, присутствующему в верхнем слое и нижнем слое, тем самым улучшая набухаемость верхнего слоя и нижнего слоя, таким образом, что трехслойная таблетка набухает до по меньшей мере 250% от ее исходного объема через два часа после того, как таблетка контактирует с водной средой. Такой лекарственный препарат позволяет лекарственному средству оставаться в желудочно-кишечном тракте в течение более длительного времени, посредством этого улучшая эффективность абсорбции лекарственного средства в верхней части желудочно-кишечного тракта и контролируя непрерывное высвобождение лекарственного средства, таким образом, обеспечивается пероральный лекарственный препарат с замедленным высвобождением, подходящий для введения один раз в день.

Таблетка, быстро набухающая благодаря промежуточному слою, содержащему агент переноса среды, предпочтительно имеет размер 12 мм или более, что является средним диаметром привратника желудка взрослого человека, чтобы предотвратить быстрое высвобождение

таблетки в желудке. В настоящей заявке, в зависимости от формы, которая может оказывать влияние при прохождении таблетки через привратник желудка, в случае круглых таблеток размер таблетки относится к диаметру, а в случае овальных или продолговатых таблеток размер таблетки относится к диаметру малой оси таблетки.

Хотя время очищения желудка от лекарственных средств может варьироваться в зависимости от различных условий, таких как потребление пищи и т.д., известно, что перорально вводимые лекарственные формы обычно проходят через желудок в течение двух часов в состоянии голода. Таким образом, вводимая лекарственная форма должна набухать, чтобы быть большой в течение двух часов, что является сложным для прохождения через привратник желудка, и, в связи с этим, коэффициент увеличения объема в течение двух часов должен составлять по меньшей мере 250% (то есть, набухание до объема в 2,5 раза больше, чем первоначальный объем таблетки), предпочтительно, по меньшей мере 300% (то есть, набухание до объема в 3 раза больше, чем первоначальный объем таблетки). Кроме того, для реализации скорости высвобождения лекарственного средства, подходящей для введения один раз в день, коэффициент увеличения объема до 6 часов должен составлять по меньшей мере 250% (то есть, набухание до объема в 2,5 раза больше, чем первоначальный объем таблетки), предпочтительно, по меньшей мере 300% (то есть, набухание до объема в 3 раза больше, чем первоначальный объем таблетки), и коэффициент увеличения объема до 6 часов должен быть предпочтительно равным или больше, чем коэффициент увеличения объема в течение 2 часов, и не должен быть ниже, чем коэффициент увеличения объема в течение 2 часов.

Кроме того, в многослойной таблетке по настоящему изобретению длина малой оси таблетки через два часа после контакта таблетки с водной средой составляет 12 мм или более, и предпочтительно, длина малой оси таблетки в период от 2 часов до 6 часов после контакта таблетки с водной средой составляет по меньшей мере 12 мм.

В таблетке по настоящему изобретению верхний слой и нижний слой содержат способный к набуханию полимер. Прегабалин, который является

активным ингредиентом, может содержаться в любом одном из верхнего слоя и нижнего слоя или в обоих. Композиция или количество верхнего слоя и нижнего слоя могут быть идентичными или отличаться друг от друга.

Трехслойная таблетка по настоящему изобретению может иметь различные физические формы, такие как круглая, овальная, продолговатая, треугольная и т.д. Принимая во внимание удобство приема, меньший размер полученной таблетки является лучшим; однако, поскольку таблетка должна быстро набухать до размера, который не проходит через привратник желудка после введения таблетки, через два часа после испытания на набухание, диаметр круглых таблеток (или, в случае таблеток других форм, диаметр самой короткой малой оси среди поперечных сечений таблеток) составляет предпочтительно 12 мм или более.

Трехслойная таблетка по настоящему изобретению содержит способный к набуханию полимер в верхнем слое и нижнем слое и агент переноса среды в промежуточном слое, и прегабалин, который является активным ингредиентом, может содержаться во всех верхнем, промежуточном и нижнем слое, или может содержаться только в промежуточном слое или только в верхнем слое и нижнем слое, или в любом одном из верхнего слоя и нижнего слоя, в зависимости от конкретного случая, для обеспечения скорости высвобождения или способа высвобождения лекарственного вещества, подходящих для введения один раз в день.

Когда трехслойная таблетка находится в контакте с водной средой, среда проникает во все верхний, промежуточный и нижний слой. Водная среда быстро проникает в центр таблетки, в частности, через агент переноса среды, содержащийся в промежуточном слое, и водная среда, проникающая в промежуточный слой таблетки, быстро доставляется в верхний слой и нижний слой, таким образом, таблетка быстро разбухает до нужного размера. Верхний слой и нижний слой, быстро набухающие сами по себе, набухают также в направлении промежуточного слоя так, что они могут соединяться друг с другом. Таким образом, размер таблетки увеличивается не только вверх и вниз в продольном направлении, но и в поперечном

направлении, если смотреть с боку. Посредством такого процесса, скорость высвобождения прегабалина можно регулировать так, чтобы она была подходящей для введения один раз в день.

В трехслойной таблетке по настоящему изобретению промежуточный слой содержит прегабалин и агент переноса среды. Промежуточный слой не содержит полимерного вещества, за исключением связующего, используемого в процессе гранулирования при получении таблетки, для быстрой доставки среды, включающей водный раствор. Таким образом, промежуточный слой в трехслойной таблетке по настоящему изобретению подходящим образом разлагается в течение 30 минут, которые являются эталонным временем для препаратов с обычным высвобождением, в случае проведения испытания только для промежуточного слоя, за исключением верхнего слоя и нижнего слоя, в соответствии с испытанием на разложение из Методов Испытаний на Распадаемость Кореической Фармакопеи.

Агент переноса среды служит, как следует из его названия, для обеспечения пути, по которому вода может быстро абсорбироваться в лекарственный препарат, и доставки абсорбированной воды к способному к набуханию полимеру верхнего слоя и нижнего слоя, когда трехслойная таблетка находится в контакте с желудочным соком после ее приема или в контакте с водной средой во время испытания на растворение, тем самым увеличивая скорость набухания таблетки для увеличения размера трехслойной таблетки.

Было подтверждено, что набухающая таким образом трехслойная таблетка по настоящему изобретению имеет существенно увеличенную скорость набухания и время поддержания набухания по сравнению с обычными однослойными таблетками, содержащими способный к набуханию полимер и агент переноса среды.

В настоящем изобретении количество агента переноса среды, содержащегося в промежуточном слое трехслойной таблетки, составляет предпочтительно от 10% (масс/масс) до 70% (масс/масс), более предпочтительно от 10% (масс/масс) до 50% (масс/масс), по отношению к общему количеству способного к набуханию полимера, содержащегося в верхнем слое и нижнем слое.

В качестве агента переноса среды по настоящему изобретению, вещества с хорошей растворимостью в воде или вещества, которые имеют капиллярность, индуцирующую проникновение среды, даже если его растворимость низкая, используют в качестве фармацевтически приемлемых эксципиентов, обладающих высоким сродством к водной среде.

В качестве эксципиентов с хорошей растворимостью подходящими являются эксципиенты, имеющие растворимость, определенную как "легкорастворимые" в Стандартной Таблице Растворимости Кореической Фармакопеи (например, не менее чем 1 мл и не более чем 10 мл растворителя требуется для растворения 1 г растворенного вещества). В качестве эксципиентов можно использовать сахара (например, декстрозу, декстрат, декстрин, лактозу, сахарозу, глюкозу, маннит, изомальт, ксилит, эритрит и сорбит и т.д.), поливинилпирролидон, соли (например, хлорид натрия, хлорид магния, фосфат натрия и т.д.), органические кислоты (например, фумаровую кислоту, винную кислоту и т.д.) или их смеси.

Вещества, которые имеют капиллярность, индуцирующую проникновение водной среды, обладают гидрофильным свойством, даже несмотря на то, что их растворимость в воде является низкой, и выполняют роли абсорбирования водной среды и индукции, чтобы водная среда могла проникать непрерывно. В качестве соответствующих этому эксципиентов можно использовать крахмал (например, кукурузный крахмал, картофельный крахмал, предварительно желатинизированный крахмал и т.д.), микрокристаллическую целлюлозу, низкозамещенную гидроксипропилцеллюлозу или их смеси.

Верхний слой, нижний слой и промежуточный слой в трехслойной таблетке по настоящему изобретению каждый, необязательно, может содержать фармацевтически приемлемое связующее вещество. Связующее вещество содержится в количестве менее 20% (масс/масс) в расчете на массу каждого слоя, в котором содержится связующее вещество. Связующее вещество можно применять для получения гранулы, содержащей

фармацевтически активное вещество и способный к набуханию полимер, при необходимости. В качестве связующих веществ можно использовать поливинилпирролидон, коповидон, низковязкую гипромеллозу, имеющую вязкость 100 сПз (сантипуаз) или менее в водном растворе 2% (масс/масс) (при 20°C), или их смеси.

Трехслойная таблетка по настоящему изобретению необязательно может содержать одно или более смазывающих веществ, которые необходимы для стадий способа получения, включающих однородное смешивание или процесс таблетирования, в каждом слое. Смазывающие вещества содержатся в количестве менее чем 3% (масс/масс), предпочтительно в диапазоне от 1% (масс/масс) до 3% (масс/масс), в расчете на массу каждого слоя, в котором содержатся смазывающие вещества. В качестве смазывающих веществ можно использовать тальк, стеарат или его соль с металлом (например, стеарат кальция, стеарат магния и т.д.), сложные эфиры стеариновой кислоты (например, полиоксиэтиленстеарат, глицерилмоностеарат, глицерилпальмитостеарат и т.д.), глицерилбегенат, полиэтиленгликоль, бензойные кислоты или их смеси.

Способный к набуханию полимер, содержащийся в верхнем слое и нижнем слое, имеет свойство набухания, когда таблетка находится в контакте с водной средой.

Для того, чтобы при приеме пероральной таблетки с замедленным высвобождением, подходящей для введения один раз в день, поддерживался эффективный уровень в крови даже через 24 часа после введения, необходимо, чтобы часть лекарственного препарата, находящегося в процессе гелеобразования, оставалась в желудочно-кишечном тракте как можно дольше, по меньшей мере 6-8 часов, предпочтительно в течение по меньшей мере 12 часов, после введения.

Для получения таблетки с замедленным высвобождением, обладающей вышеуказанным свойством, в частности, следует учитывать тип и/или вязкость полимера.

В качестве способного к набуханию полимера, содержащегося в верхнем слое и нижнем слое в трехслойной таблетке по настоящему изобретению, можно использовать полиэтиленгликоль, гипромеллозу,

гидроксоксипропилцеллюлозу, карбоксиметилцеллюлозу, поливиниловый спирт, карбомер и т.д.

Способный к набуханию полимер можно использовать отдельно или можно использовать смесь двух или более видов полимеров. Или два или более видов полимерных смесей, обладающих свойствами, подходящими для настоящего изобретения, или сополимеры можно подходящим образом использовать для настоящего изобретения.

Кроме того, способный к набуханию полимер, который можно использовать в лекарственном препарате по настоящему изобретению, предпочтительно демонстрирует высокую вязкость. Например, вязкость в 2% (масс/масс) водном растворе (25°C) составляет предпочтительно 400 сПз или более, и вязкость в 1% (масс/масс) водном растворе (25°C) составляет более предпочтительно 2000 сПз или более.

Верхний слой и нижний слой может дополнительно содержать фармацевтически приемлемые эксципиенты, например, разбавители или наполнители. Количество эксципиентов может быть в диапазоне от 50% (масс/масс) или менее, предпочтительно, в диапазоне от 40% (масс/масс) или менее, в расчете на массу каждого слоя. Эксципиенты могут улучшать физическое свойство трехслойной таблетки, обеспечивая при этом текучесть гранулы и улучшение твердости таблетки в процессе смешивания и таблетирования. Типичные примеры эксципиентов включают сахара (например, декстрозу, декстрат, декстрин, лактоза, сахарозу, глюкозу, маннит, изомальт, ксилит, эритрит и сорбит и т.д.), целлюлозу (например, кристаллическую целлюлозу, микрокристаллическую целлюлозу, силицид микрокристаллической целлюлозы, низкозамещенную гидроксипропилцеллюлозу и т.д.), крахмал (например, кукурузный крахмал, картофельный крахмал, предварительно желатинизированный крахмал и т.д.), соли (например, хлорид натрия, карбонат кальция, гидрофосфат кальция, фосфат кальция, карбонат магния и т.д.), органические кислоты (например, фумаровые кислоты, винную кислоту и т.д.) или их смеси.

В то же время, даже если трехслойная таблетка по настоящему изобретению не содержит связующие вещества, разбавители или наполнители в верхнем слое и нижнем слое, набухание способного к набуханию

полимера верхнего слоя и нижнего слоя может происходить посредством агента переноса среды промежуточного слоя.

Трехслойная таблетка с замедленным высвобождением для перорального приема по настоящему изобретению, которая набухает до по меньшей мере 250% от ее исходного объема через два часа после того, как таблетка контактирует с водной средой, может быть получена способом, включающим:

(i) стадию получения композиции для таблетирования для верхнего слоя и нижнего слоя, состоящей из смеси, в которой смешаны прегабалин или его фармацевтически приемлемая соль и способный к набуханию полимер, или гранул, в которых они гранулированы;

(ii) стадию получения композиции для таблетирования для промежуточного слоя, состоящей из смеси, в которой смешаны прегабалин или его фармацевтически приемлемая соль и агент переноса среды, или гранул, в которых они гранулированы; и

(iii) стадию получения трехслойной таблетки путем таблетирования смеси, полученной на стадии (i), и смеси, полученной на стадии (ii).

В способе получения композиция для таблетирования, полученная на стадии (i), может дополнительно содержать эксципиенты, связующие вещества или смазывающие вещества, и композиция для таблетирования, полученная на стадии (ii), также может дополнительно содержать связующие вещества или смазывающие вещества.

Кроме того, на стадии (iii) таблетирование также можно осуществить путем дополнительного включения смазывающих веществ.

Композицию для таблетирования, полученную на стадии (iii), таблетировать в соответствии со стандартными способами. Например, трехслойную таблетку по настоящему изобретению можно получить путем смешивания ингредиента каждого слоя из верхнего слоя, промежуточного слоя и нижнего слоя, соответственно, с использованием смесителя и затем прямого таблетирования с использованием таблетировочной машины для многослойных таблеток. Или трехслойную таблетку по настоящему изобретению можно получить путем смешивания ингредиента каждого слоя с получением гранулы, соответственно, с использованием высокоскоростного

смесителя, гранулятора с псевдоожиженным слоем или барабанного компрессора и т.д., и добавления смазывающего вещества чтобы сделать таблетку гладкой, и затем таблетирования с использованием таблетировочной машины для многослойных таблеток.

Лекарственный препарат с замедленным высвобождением по настоящему изобретению можно получить в виде многослойной таблетки, состоящей из трех или более слое, в зависимости от цели.

Вариант осуществления изобретения

ПРИМЕРЫ

Далее настоящее изобретение будет объяснено более подробно при помощи следующих примеров. Однако следующие примеры предназначены только для иллюстрации настоящего изобретения, и объем настоящего изобретения не ограничивается следующими примерами.

Примеры 1-8

В соответствии с соотношением компонентов (единица: мг) в следующей таблице, прегабалин и полиэтиленоксид (название продукта: Polyox WSR, Dow Chemicals) в виде смеси для использования в верхнем слое и нижнем слое смешивали и пропускали через сито размером 25 меш. После этого эту смесь смешивали со стеаратом магния, который пропускали через сито размером 30 меш.

Кроме того, прегабалин и агент переноса среды в виде смеси промежуточного слоя смешивали и пропускали через сито размером 25 меш. После этого эту смесь смешивали со стеаратом магния, который пропускали через сито размером 30 меш.

Количество каждой из смесей для использования в верхнем слое, нижнем слое и промежуточном слое измеряли и получали продолговатые трехслойные таблетки (Примеры 1-8) с использованием таблетировочной машины для трехслойных таблеток или компрессора.

Таблица 1

Композиции Примеров 1-4 (единица: мг)

		Пример 1	Пример 2	Пример 3	Пример 4
Верхний слой	прегабалин	45	120	60	60
	полиэтиленоксид (Polyox WSR 303)	150	250	200	200

	стеарат магния	3	5	4	4
Промежуточный слой	прегабалин	60	60	30	30
	лактоза	70			
	декстрат		150		
	винная кислота			70	
	микрокристаллическая целлюлоза				70
	стеарат магния	2	3	1	1
Нижний слой	прегабалин	45	120	60	60
	полиэтиленоксид (Polyox WSR 303)	150	250	200	200
	стеарат магния	3	5	4	4
Суммарное количество		528	963	629	629

Таблица 2

Композиции Примеров 5–8 (единица: мг)

		Пример 5	Пример 6	Пример 7	Пример 8
Верхний слой	прегабалин	60	75	60	60
	полиэтиленоксид (Polyox WSR 303)	150	300		150
	полиэтиленоксид (Polyox WSR N12K)			200	
	стеарат магния	3	5	4	2
Промежуточный слой	прегабалин	30	10	30	30
	декстрат		150		
	микрокристаллическая целлюлоза			70	
	гидроксипропилметилцеллюлоза	20			
	маннит	50	150		45
	винная кислота				30
	стеарат магния	1	5	1	1
Нижний слой	прегабалин	60	75	60	60
	полиэтиленоксид (Polyox WSR 303)	150	300		150
	полиэтиленоксид (Polyox WSR N12K)			200	
	стеарат магния	3	5	4	2
Суммарное количество		527	1075	629	530

Пример испытаний 1 – Испытание на набухание

Таблетку помещали в сосуд, содержащий 0,06N раствор HCl 900 мл, и смесь перемешивали при скорости вращения 50 об/мин с использованием метода растворения 2 USP (лопастной смеситель). Затем, измеряли размер таблетки по времени с использованием циркулей. Объем и коэффициент увеличения объема таблетки рассчитывали на основе следующего уравнения.

* объем (мм³) = большая ось (мм) × малая ось (мм) × высота (мм)

* коэффициент увеличения объема (%) = (объем на время измерения / объем при 0 часов (то есть непосредственно перед испытанием)) × 100 (%)

Таблица 3

Время (час)	Пример	1	2	3	4	5	6	7	8
0	большая ось (мм)	14,0	19,9	18,1	18,0	15,0	19,9	18,0	16,1
	малая ось (мм)	8,0	8,8	8,1	8,0	8,5	8,8	8,0	8,1
	Толщина (мм)	6,1	7,0	5,8	5,8	5,6	7,4	5,7	5,3
	Объем (мм ³)	689,2	1229,4	844,2	833,7	712,4	1300,4	823,7	686,8
	Коэффициент увеличения объема (%)	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0
2	большая ось (мм)	23,9	24,6	24,8	28,5	19,8	24,8	24,0	20,7
	малая ось (мм)	15,9	13,4	12,3	13,1	12,6	13,3	12,0	13,1
	Толщина (мм)	11,3	11,9	9,1	10,6	9,9	13,0	10,7	9,9
	Объем (мм ³)	4273,0	3922,5	2754,6	3959,4	2463,3	4283,4	3078,4	2678,1
	Коэффициент увеличения объема (%)	620,0	319,1	326,3	474,9	345,8	329,4	373,7	389,9
6	большая ось (мм)	28,6	28,4	28,8	33,5	22,3	30,3	27,5	24,8
	малая ось (мм)	18,1	14,3	14,3	16,4	12,5	14,5	13,4	16,7

Толщина (мм)	10, 4	11,9	13,0	12,4	10,1	14,9	11,8	11,3
Объем (мм ³)	534 9,1	4803,4	5348 ,2	6805 ,1	2814,6	6531 ,0	4350,8	4645 ,4
Коэффициент увеличения объема (%)	776 ,1	390,7	633, 6	816, 2	494,7	502, 2	528,2	676, 4

На основании данных таблицы 3, Фиг. 1 и Фиг. 2, можно подтвердить, что в примерах 1–8 коэффициент увеличения объема через 2 часа быстро возрастает до 300% или более, и коэффициент увеличения объема через 6 часов увеличивается больше, чем коэффициент увеличения объема через 2 часа. Кроме того, было доказано, что большая ось и малая ось таблетки может поддерживаться до 12 мм или более в течение 6 часов после набухания.

Пример испытаний 2: Фармакокинетические испытания на собаках породы бигль

Фармакокинетическое испытание на собаках породы бигль осуществляли для таблицы Примера 8 как испытание лекарственного средства и коммерчески доступной капсулы Лирика 75 мг в качестве контроля. Собак породы бигль массой около 11 кг разделяли на группы по 8 собак. Капсулу в качестве контрольного лекарственного средства вводили два раза в начальный период времени и через 10 часов, соответственно. Таблетку (испытываемое лекарственное средство) примера 8 вводили один раз в день. Кровь собирали в течение 24 часов после первого введения и затем кровь анализировали для расчета каждого фармакокинетического параметра. Результаты показаны в следующей таблице 4.

Таблица 4

Параметр	Пример 8	референтное лекарственное средство	процентное отношение (пример/референтное лекарственное средство)
AUC _{24час} (мкг·час/мл)	169,87	162,40	1,05
C _{max} (мкг/мл)	13,34	15,75	0,85

$T_{\max}$ (час)	5,9	10,7 (1 ^{ый} пик: 0,9)	
------------------	-----	------------------------------------	--

В соответствии с результатами испытаний таблицы 4 и Фиг. 3, было подтверждено, что пример 8, в котором таблетку вводили один раз в день, имеет хорошую скорость и продолжительность абсорбции по сравнению с контрольным лекарственным средством, которое вводили два раза в день. Следовательно, будет понятно, что в соответствии с препаратом по настоящему изобретению, прегабалин можно вводить один раз в день.

Промышленная применимость

Лекарственный препарат по настоящему изобретению, содержащий прегабалин, можно вводить один раз в день. Следовательно, комплаентность может быть значительно улучшена.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Многослойная таблетка, содержащая прегабалин или его фармацевтически приемлемую соль в качестве активного ингредиента, включающая:

верхний слой и нижний слой, содержащие способный к набуханию полимер; и

промежуточный слой, содержащий агент переноса среды, причем промежуточный слой расположен между верхним слоем и нижним слоем,

где таблетка набухает до по меньшей мере 250% от ее исходного объема через два часа после того, как таблетка контактирует с водной средой.

2. Многослойная таблетка по пункту 1, в которой верхний слой и нижний слой дополнительно содержат прегабалин или его фармацевтически приемлемую соль, и в которой промежуточный слой также дополнительно содержит прегабалин или его фармацевтически приемлемую соль.

3. Многослойная таблетка по пункту 1 или 2, где таблетка набухает до по меньшей мере 250% от ее исходного объема в течение 2-6 часов после того, как таблетка контактирует с водной средой.

4. Многослойная таблетка по пункту 1 или 2, где таблетка имеет длину малой оси таблетки 12 мм или более через два часа после того, как таблетка контактирует с водной средой.

5. Многослойная таблетка по пункту 4, где таблетка имеет длину малой оси таблетки 12 мм или более в течение 2-6 часов после того, как таблетка контактирует с водной средой.

6. Многослойная таблетка по пункту 1 или 2, где таблетка набухает до по меньшей мере 300% от ее исходного объема через два часа после того, как таблетка контактирует с водной средой.

7. Многослойная таблетка по пункту 6, где таблетка набухает до по меньшей мере 300% от ее исходного объема в течение 2-6 часов после того, как таблетка контактирует с водной средой.

8. Многослойная таблетка по пункту 1 или 2, где таблетку вводят перорально один раз в день.

