

COMPOSICIONES FARMACÉUTICAS QUE COMPRENDEN
LOBEGLITAZONA PARA ADMINISTRACIÓN ORAL

Campo técnico

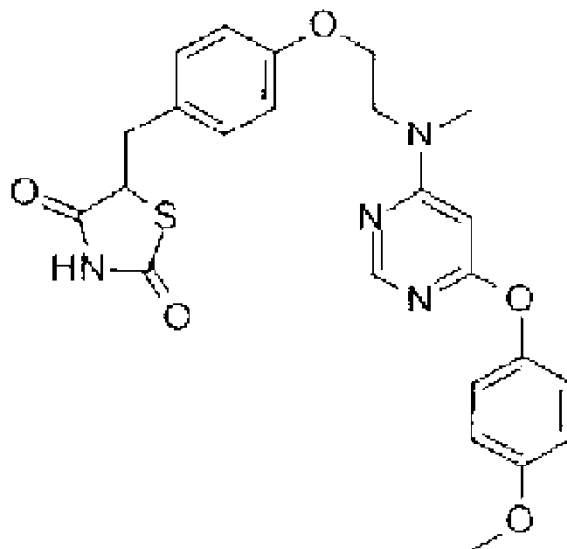
5 La presente invención se refiere a composiciones farmacéuticas que comprenden lobeglitazona para administración oral con una mejor solubilidad y velocidad de disolución.

Técnica antecedente

10 La lobeglitazona es un fármaco de la serie glitazona que se desarrolló por Chong Kun Dang Pharmaceutical Corp. y se aprobó como el 20º nuevo fármaco en Corea. La lobeglitazona se usa como un agente antidiabético para administración oral que tiene una actividad de mejora de la resistencia a la insulina. Especialmente, la lobeglitazona se utiliza como agente para la diabetes tipo 2. Además, la lobeglitazona puede ser muy útil para los pacientes
15 diabéticos obesos debido a que la lobeglitazona no tiene efectos secundarios cardiovasculares que hayan creado controversia sobre los fármacos existentes de la serie glitazona, especialmente sobre la rosiglitazona de GSK.

20 La lobeglitazona tiene un resto 2,4-tiazolidinadiona y el grupo N-metilamino etoxi bencilo se conjuga con el resto 2,4-tiazolidinadiona como un enlazador como se ilustra en la Fórmula I a continuación. La lobeglitazona es un polvo de color blanco o amarillento pálido y casi inodora.

[Fórmula I]



Mientras tanto, la lobeglitazona se desarrolló inicialmente como una forma de sulfato pero el sulfato de lobeglitazona es insoluble en agua y se encontró un fenómeno de agrupamiento intermolecular, y tenía problemas de decremento de solubilidad cuando el sulfato de lobeglitazona se disolvió y se
5 recristalizó. Sucesivamente, se planteó el problema de la disminución de la solubilidad del sulfato de lobeglitazona al formular el sulfato de lobeglitazona como principio activo.

La velocidad de disolución de un fármaco está estrechamente
10 relacionada con la solubilidad del mismo fármaco y generalmente se sabe que si la solubilidad de un fármaco es baja, la velocidad de disolución del fármaco es también baja.

Como se ha explicado anteriormente, cuando la disolución de un fármaco desde una forma de dosificación farmacéutica es demasiado lenta, la
15 concentración de fármaco en sangre no puede alcanzar un nivel eficaz y no se puede lograr la eficacia esperada. Por lo tanto, ciertos niveles de velocidad de disolución y patrón de disolución que pueden maximizar los efectos de un

fármaco son cuestiones muy importantes en las formulaciones.

En consecuencia, se requiere una mejora de la velocidad de disolución para la inmediata expresión de efectos para desarrollar una forma de dosificación para administración oral. Pueden usarse los siguientes métodos para mejorar la velocidad de disolución de las preparaciones para administración oral: 1) reducción del tamaño de partícula moliendo los principios activos; 2) adición del tensioactivo o solubilizante; 3) nanodimensionamiento; y 4) uso de una dispersión sólida. El primer método dentro de los cuatro métodos anteriores es la manera más sencilla de mejorar la velocidad de disolución y se utilizará más ampliamente.

En la mejora de la velocidad de disolución del fármaco para la administración oral reduciendo el tamaño de partícula del principio activo, se destaca que, en general, la velocidad de disolución se mejora cuando el tamaño de partícula de los principios activos es menor. Sin embargo, el problema de disminuir la estabilidad del fármaco para administración oral se debe al aumento de las oportunidades de reaccionar con otros aditivos incluidos en la formulación debido al aumento del área superficial reduciendo el tamaño de partícula del principio activo.

La Publicación Coreana N.º 10-2005-0084316 desvela que la velocidad de disolución se mejora usando aditivos solubles en agua como d-manitol en lugar de usar lactosa, y la Publicación Coreana N.º 10-2007-0093259 desvela que la velocidad de disolución se puede mejorar usando un polímero específico tal como copolímeros de éster metacrilato-ácido metacrílico. Sin embargo, la preparación de una dispersión sólida usando un polímero excesivo o el uso de tensioactivo excesivo para mejorar la velocidad de disolución resulta que

carece de sentido debido a que su efecto disminuye notablemente debido a una relación reducida de la cantidad disuelta de fármaco pobremente soluble frente a la dosificación de tensioactivo.

Además, se puede asegurar la estabilidad con un agente de control de pH haciendo que un fármaco que se descomponga a un cierto nivel de pH para existir en un intervalo de pH estable donde el fármaco no se pueda descomponer, pero su uso es extremadamente limitado cuando se consideran diversos niveles de pH del cuerpo humano y su aplicación se limita principalmente a las formulaciones líquidas.

Los inventores de la presente invención confirmaron que se mantenía la solubilidad y la velocidad de disolución mejoró notablemente cuando se granuló en húmedo una cantidad terapéuticamente eficaz de lobeglitazona o su sal farmacéuticamente aceptable usando agua para un disolvente de unión y usando derivados de celulosa como excipiente mientras se investigan métodos para mantener la solubilidad y la velocidad de disolución diana de la lobeglitazona y, por consiguiente, se completa la presente invención.

Divulgación de la invención

Problema técnico

La presente invención proporciona las composiciones farmacéuticas que comprenden lobeglitazona o sus sales farmacéuticamente aceptables para administración oral con una mejora solubilidad y velocidad de disolución. Específicamente, la presente invención proporciona las composiciones farmacéuticas para administración oral que expresan rápidos efectos manteniendo la solubilidad y mejorando la velocidad de disolución por granulación húmeda de la lobeglitazona poco soluble o sus sales

farmacéuticamente aceptables con agua purificada para el disolvente de unión y usando un derivado de celulosa como excipiente.

Solución al problema

La presente invención proporciona las composiciones farmacéuticas para administración oral de la lobeglitazona o sus sales farmacéuticamente aceptables. Las composiciones farmacéuticas de la presente invención mantienen la solubilidad de los principios activos, es decir, la lobeglitazona o sus sales farmacéuticamente aceptables, y muestran una mejora velocidad de disolución.

Las composiciones farmacéuticas de la presente invención pueden incluir de 0,1 a 10,0 partes en peso de lobeglitazona o sus sales farmacéuticamente aceptables y de 10,0 a 40,0 partes en peso de derivados de celulosa.

A propósito de las composiciones farmacéuticas de la presente invención, se puede usar la base libre de lobeglitazona o cualquier sal farmacéuticamente aceptable para dicha lobeglitazona o sus sales farmacéuticamente aceptables. Preferiblemente, se puede usar sulfato de lobeglitazona para dicha lobeglitazona o sus sales farmacéuticamente aceptables. Adicionalmente, la lobeglitazona o sus sales farmacéuticamente aceptables pueden prepararse como se describe en la Patente Coreana N.º 10-0450700.

Además, puede administrarse una cantidad farmacológicamente eficaz de la lobeglitazona o sus sales farmacéuticamente aceptables. Específicamente, pueden incluirse de 0,1 a 1000 mg, preferiblemente de 0,1 a 500 mg y mucho más preferiblemente de 0,1 a 250 mg de la lobeglitazona o

sus sales farmacéuticamente aceptables.

Además, los derivados de celulosa se refieren a derivados formados por transformación de uno o más grupos hidroxilo existentes en una o más unidades de repetición de glucosa anhidra de polímero de celulosa para
5 proporcionar uno o más grupos conjugados sobre polímero de celulosa tal como acetato de celulosa, éter de celulosa y éster de celulosa entre otros.

En una realización de la presente invención, el éter de celulosa es el "grupo conjugado con éter adecuado que puede estar presente en unidades de repetición de glucosa anhidra de polímero de celulosa", e incluye alquilo (C₁-
10 C₄) cuyo antioxidante, fluido de sílice está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de un grupo que consiste en hidroxilo, carboxi, alcoxi (C₁-C₄) e hidroxialcoxi (C₁-C₄). Por ejemplo, el "éter de celulosa" incluye alquilo (C₁-C₄) tal como metilo o etilo entre otros; hidroxialquilo (C₁-C₄) tal como 2-hidroxietilo, 2-hidroxipropilo o 3-hidroxipropilo entre otros; alcoxi (C₁-C₄)-
15 alquilo (C₁-C₄) tal como 2-metoxietilo, 3-metoxipropilo, 2-metoxipropilo o 2-etoxietilo entre otros; hidroxialcoxi(C₁-C₄)-alquilo (C₁-C₄) tal como 2-(2-hidroxietoxi)etilo o 2-(2-hidroxipropoxi)propilo entre otros; carboxialquilo (C₁-C₄) tal como carboximetilo entre otros; o un grupo de fórmula H-[O-alquil (C₁-C₄)]_m (m es un número entero de 1 a 5, por ejemplo 1, 2 o 3), tal como H-[O-
20 CH(CH₃)CH₂]_m o H-[O-CH₂CH₂]_m entre otros. Para la aclaración, la expresión "grupo conjugado con éter" se refiere a uno o más grupos entre dichos grupos funcionales que están conjugados con polímero de celulosa por un átomo de oxígeno. Por ejemplo, uno o más grupos hidroxilo de unidades de repetición de glucosa anhidra se transforman en un grupo metoxi cuando el grupo conjugado
25 con éter es metilo.

Además, el éter de celulosa puede incluir grupos conjugados con éter idénticos, por ejemplo, metil celulosa puede incluir grupos metilo. Como alternativa, el éter de celulosa puede incluir una pluralidad de grupos conjugados con éter distintos. Por ejemplo, la hidroxipropil metilcelulosa se refiere a celulosa que incluye tanto un grupo metilo como un grupo conjugado con hidroxipropil (por ejemplo, 2-hidroxipropil) éter.

A propósito de las composiciones farmacéuticas de la presente invención, es preferible usar éter de celulosa soluble en agua o éster de éter de celulosa soluble en agua para dicho derivado de celulosa. El éter de celulosa soluble en agua o el éster de éter de celulosa soluble en agua puede estar presente en las composiciones en una cantidad suficiente para inhibir la velocidad de precipitación *in vivo* del fármaco de la solución en el caso de que el fármaco pase de la condición ácida del estómago al tracto gastrointestinal (por ejemplo, región de pH alto en el intestino superior) donde se espera que el fármaco sea absorbido. En detalle, dicho éter de celulosa soluble en agua o éster de celulosa soluble en agua pueden incluirse de 0,1 a 90 partes en peso, preferiblemente de 1 a 80 partes en peso, más preferiblemente de 5 a 75 partes en peso, y mucho más preferiblemente de 10 a 40 partes en peso en las composiciones basado en 0,1 a 10 partes en peso de lobeglitazona o sus sales farmacéuticamente aceptables (es decir, el principio activo).

A propósito de las composiciones farmacéuticas de la presente invención, el éter de celulosa soluble en agua preferible puede seleccionarse de un grupo que consiste en metil-celulosa, hidroxietilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, hidroxipropil metil-celulosa, hidroxibutil metilcelulosa, hidroxietil etilcelulosa, sales de carboximetilcelulosa (por ejemplo,

carboximetilcelulosa sódica) y sales de carboximetil hidroxietil celulosa (por ejemplo, carboximetil hidroxietil celulosa sódica), entre otras. Más preferiblemente, dicho éter de celulosa soluble en agua puede seleccionarse de un grupo que consiste en hidroxietilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, hidroxipropil metilcelulosa y sales carboximetilcelulosa (por ejemplo, carboximetilcelulosa sódica), entre otros.

Además, en una realización de la presente invención, dicho éter de celulosa soluble en agua puede seleccionarse de un grupo que consiste en hidroxietilcelulosa y, cuando el éter de celulosa soluble en agua es hidroxipropil-celulosa, el contenido de hidroxipropoxi puede ser del 16,0 % en peso o más, preferiblemente del 20 al 40 % en peso. Además, es preferible que la viscosidad cinemática de dicha hidroxipropilcelulosa sea de 100 a 600 cP (por ejemplo, de 150 a 450 cP) y en este momento, la viscosidad se mide con el 2 % p/v de una solución de hidroxipropilcelulosa a 25 °C. Como alternativa, puede usarse como hidroxipropilcelulosa una hidroxipropilcelulosa de baja sustitución en la que el contenido de hidroxipropoxi es de aproximadamente el 5 a aproximadamente el 16 % en peso. La hidroxipropilcelulosa de baja sustitución suele ser insoluble en agua pero se descubrió que dicha hidroxipropilcelulosa de baja sustitución es suficientemente hidrófila como para las composiciones de la presente invención impidan la precipitación de fármacos de la solución, y que dicha hidroxipropilcelulosa de baja sustitución es uno de los derivados de celulosa solubles en agua de la presente invención. Es preferible que el grado de sustitución de dicha hidroxipropilcelulosa de baja sustitución sea de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 1,0, por ejemplo, de 0,2 a 0,4 (por ejemplo aproximadamente 0,2), y la expresión "grado de

sustitución" se refiere al número medio de grupos hidroxipropilo por ciclo de glucosa anhidra de celulosa. Además, según dicha hidroxipropilcelulosa de baja sustitución, el contenido de hidroxipropoxi puede ser de aproximadamente el 5 a aproximadamente el 16 % en peso y preferiblemente del 9 al 13 % en peso. Además, es preferible que el tamaño de partícula medio de dicha hidroxipropilcelulosa de baja sustitución sea de 10 a 75 μm , y más preferiblemente sea de 50 a 60 μm .

Además, las composiciones farmacéuticas de la presente invención pueden comprender además uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables. Como aditivos se pueden usar diluyentes, aglutinantes, disgregantes y/o lubricantes.

A propósito de la presente invención, es preferible usar diluyentes solubles en agua para los diluyentes. Los diluyentes solubles en agua pueden ser sacáridos (por ejemplo lactosa, sacarosa y dextrosa), polisacáridos (por ejemplo, dextrano y maltodextrina), poliol (por ejemplo manitol, xilitol y sorbitol) y ciclodextrina, almidón modificado (por ejemplo, hidrolizado o almidón pregelatinizado que puede modificarse por calor, mecánicamente o químicamente), almidón microcristalino, manitol, sorbitol, trehalosa, maltosa, sal mineral (por ejemplo, carbonato cálcico, carbonato de magnesio, fosfato cálcico dibásico (anhidro/dihidrato), fosfato cálcico tribásico), celulosa, celulosa microcristalina, sulfato cálcico, xilitol y lactitol entre otros sin restricción. En relación con la presente invención, los diluyentes solubles en agua se proporcionan con un volumen adecuado con respecto a las preparaciones y pueden existir en las preparaciones en una cantidad suficiente para proceder a la preparación de comprimidos. Los diluyentes solubles en agua de la presente

invención pueden incluir de 1 a 25 partes en peso, preferiblemente de 1 a 20 partes en peso, y más preferiblemente de 2 a 15 partes en peso en las composiciones basado en 0,1 a 10 partes en peso de lobeglitazona o sus sales farmacéuticamente aceptables.

5 En la presente invención, es preferible usar aglutinantes hidrófilos para los aglutinantes. Los aglutinantes hidrófilos se proporcionan en una cantidad suficiente para actuar como lobeglitazona de soporte o sus sales farmacéuticamente aceptables (es decir, principio activo) junto con otros excipientes en las composiciones. Los aglutinantes hidrófilos facilitan la
10 preparación y el tratamiento de gránulos, y mejoran la estabilidad de los principios activos. Los aglutinantes hidrófilos adecuados para la presente invención pueden seleccionarse de un grupo que consiste en polivinil pirrolidona (por ejemplo, povidona K25-32, específicamente K29-32, el valor "k" es un intervalo de peso molecular medio obtenido por la ecuación de
15 Fikentscher), lactosa (puede existir en forma de dehidrato o hidrato, por ejemplo, lactosa monohidrato), almidón, almidón modificado, azúcar, goma de acacia, goma de tragacanto, goma de guar, pectina, aglutinante de cera, celulosa microcristalina, copolividona, gelatina y alginato (por ejemplo, alginato sódico) entre otros. Preferiblemente, los aglutinantes hidrófilos de la presente
20 invención se pueden seleccionar de un grupo que consiste en polivinilpirrolidona, almidón, almidón modificado y celulosa microcristalina. Los aglutinantes hidrófilos de la presente invención pueden incluirse de 1 a 20 partes en peso, preferiblemente de 1 a 10 partes en peso y más preferiblemente de 2 a 8 partes en peso en las composiciones basado en 0,1 a
25 10 partes en peso de lobeglitazona o sus sales farmacéuticamente aceptables.

Los disgregantes de la presente invención pueden seleccionarse de un grupo que consiste en croscarmelosa sódica, crospovidona, polivinil pirrolidona, almidón glicolato sódico, almidón y ácido algínico entre otros, y es preferible usar croscarmelosa sódica o crospovidona. Los disgregantes de la presente invención pueden incluirse de 0,1 a 20 partes en peso, preferiblemente de 0,1 a 10 partes en peso y más preferiblemente de 1 a 10 partes en peso en las composiciones basado en 0,1 a 10 partes en peso de lobeglitazona o sus sales farmacéuticamente aceptables.

Los lubricantes adecuados de la presente invención se refieren a aditivos farmacéuticamente aceptables que se usan generalmente para la preparación de formulaciones sólidas en la técnica como un lubricante o un modificador de deslizamiento. Los lubricantes se pueden seleccionar de un grupo que consiste en talco, estearato de magnesio, estearato cálcico, dióxido coloidal, silicato cálcico, almidón, aceite mineral, cera, behenato de glicerilo, polietilenglicol, benzoato sódico, acetato sódico, estearil fumarato sódico y aceite vegetal añadido en hidrógeno sin restricciones. Preferiblemente, los lubricantes se seleccionan de un grupo que consiste en estearato de magnesio, estearil fumarato sódico y ácido esteárico, y mucho más preferiblemente, el lubricante es estearato de magnesio. Es preferible proporcionar una cantidad suficiente de lubricantes debido a que los lubricantes reducen la fricción en la pared de la matriz al comprimir las preparaciones en comprimidos. Además, los lubricantes facilitan el tratamiento del polvo seco de las preparaciones. Es preferible que los lubricantes de la presente invención se incluyan de 0,1 a 2 partes en peso en las composiciones basado en 0,1 a 10 partes en peso de lobeglitazona o sus sales farmacéuticamente aceptables.

De acuerdo con la realización preferida de la presente invención, las composiciones farmacéuticas comprenden:

(a) de 0,1 a 10 partes en peso de lobeglitazona o su sulfato;

(b) de 10 a 40 partes en peso de derivados de celulosa seleccionados del grupo que consiste en hidroxietilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, hidroxipropil metil-celulosa, y sales de carboximetilcelulosa;

(c) de 2 a 15 partes en peso de uno o más diluyentes solubles en agua seleccionados del grupo que consiste en lactosa (específicamente, lactosa monohidrato), manitol y celulosa microcristalina;

(d) de 2 a 8 partes en peso de uno o más aglutinantes hidrófilos seleccionados del grupo que consiste en polivinil pirrolidona (por ejemplo, povidona K25-32, específicamente K29-32), almidón, almidón modificado, azúcar e hidroxipropil metilcelulosa;

(e) de 1 a 10 partes en peso de uno o más disgregantes seleccionados del grupo que consiste en croscarmelosa sódica o crospovidona; y

(f) de 0,1 a 2,0 partes en peso de uno o más lubricantes (por ejemplo, estearato de magnesio), y la suma de los ingredientes (a)+(b)+(c)+(d)+(e)+(f) es de 100 partes en peso.

Los excipientes adicionales que pueden añadirse a las composiciones farmacéuticas de la presente invención son conservantes, estabilizantes, antioxidantes, modificadores de la fluidez de sílice e inhibidores de adherencia entre otros, y puede mezclarse la cantidad adecuada de ingredientes aleatorios adicionales (por ejemplo, agentes colorantes o agentes aromatizantes) en la preparación que no causen efectos adversos en los comprimidos o el polvo preparado usando la preparación, y para realizar las funciones esperadas.

Las composiciones farmacéuticas de la presente invención pueden administrarse a través de diversas vías apropiadas, incluyendo administración oral, administración oftálmica, administración transdérmica, administración subcutánea, administración intravenosa o administración intramuscular, entre
5 otras. Las composiciones farmacéuticas de la presente invención pueden formularse para administración oral o parenteral de acuerdo con la vía de administración seleccionada, pero la administración oral es la más preferible.

Como preparación para la administración oral, las composiciones farmacéuticas de la presente invención se pueden formular en forma de polvo,
10 gránulos, comprimidos, píldoras, comprimidos recubiertos de azúcar, cápsulas, formulaciones líquidas, formulaciones en gel, formulaciones en suspensión y suspensiones entre otras mediante métodos conocidos en la técnica. Por ejemplo, según las preparaciones para administración oral, los comprimidos o los comprimidos recubiertos se pueden producir mezclando principios activos y
15 excipientes sólidos, después moliendo y mezclando los mismos, y añadiendo los aditivos adecuados procesándolos después en una mezcla granular.

La preparación para administración oral de la presente invención puede prepararse mediante diversos métodos conocidos en la técnica. Como ejemplos de estos métodos, se encuentran: secado después de granulación
20 húmeda, molienda y compresión de comprimidos con o sin recubrimiento de membrana; molienda después de granulación en seco y compresión de comprimidos con o sin recubrimiento de membrana; compresión de comprimidos con o sin usar recubrimiento de membrana después de la mezcla en seco; formación de comprimidos; granulación húmeda, secado y carga de
25 gránulos en cápsula de gelatina; carga en cápsula de gelatina con mezcla en

seco; o carga de la suspensión o solución en la cápsula de gelatina, entre otros. Generalmente, la preparación está marcada por grabado o impresión sobre su superficie para distinguirla.

Preferiblemente, las composiciones farmacéuticas de la presente
5 invención pueden prepararse por un método de preparación que comprende:
(S1) mezclar la lobeglitazona o sus sales farmacéuticamente aceptables, un
diluyente, un aglutinante y un disgregante y procesamiento a través de
granulación húmeda, y (S2) mezclar los productos de la granulación húmeda,
derivado de celulosa, un aglutinante, un disgregante y un lubricante.

10 Además, es mucho más preferible usar agua como disolvente para la
granulación húmeda de la etapa (S1).

Las composiciones farmacéuticas de la presente invención preparadas
por el método de la presente invención tienen una estabilidad física superior
(dureza o friabilidad) y exhiben una velocidad de disolución notablemente
15 superior.

Efectos ventajosos de la invención

Las composiciones farmacéuticas de la presente invención pueden
expresar un efecto farmacológico inmediato mejorando la velocidad de
disolución mientras se mantiene la solubilidad de la lobeglitazona o sus sales
20 farmacéuticamente aceptables.

Breve descripción de los dibujos

La figura 1 es un gráfico que muestra un resultado de la comparación de
la velocidad de disolución entre comprimidos preparados usando
composiciones con un contenido del 5 % en peso (Ejemplo comparativo 2),
25 10 % en peso (Ejemplo 1), 15 % en peso (Ejemplo 2), 32 % en peso (Ejemplo

3), 40 % en peso (Ejemplo 4), 50 % en peso (Ejemplo comparativo 3) y del 63 % en peso (Ejemplo comparativo 4) del derivado de celulosa (hidroxipropilcelulosa de baja sustitución) respectivamente.

La figura 2 es un gráfico que muestra un resultado de la comparación de la velocidad de disolución entre comprimidos preparados usando composiciones en los que el disolvente para la solución de unión usada durante el proceso de granulación es respectivamente agua purificada (Ejemplo 3), agua purificada:etanol anhidro = 1:1 una solución mixta (Ejemplo comparativo 5), agua purificada:diclorometano = 4:1 de solución mixta (Ejemplo comparativo 6), agua purificada:diclorometano = 1:4 de solución mixta (Ejemplo comparativo 7), agua purificada:alcohol isopropílico = 4:1 de solución mixta (Ejemplo comparativo 8) y agua purificada:alcohol isopropílico = 1:4 de solución mixta (Ejemplo comparativo 9).

Modo para la invención

La presente invención se describirá más completamente en lo sucesivo en el presente documento con referencia a los Ejemplos adjuntos, los Ejemplos comparativos y los Ejemplos experimentales. Sin embargo, la presente invención puede realizarse en muchas formas diferentes, y no debe interpretarse como limitada a las realizaciones expuestas en el presente documento.

Ejemplos 1 a 4 y Ejemplos comparativos 1 a 4: Preparación de comprimidos que incluyen sulfato de lobeglitazona de la presente invención

Las composiciones farmacéuticas que incluían sulfato de lobeglitazona se prepararon con las composiciones de la Tabla 1 a continuación.

1) Trituración del principio activo

Se trituró sulfato de lobeglitazona usando lactosa hidrato (secado por pulverización) y se mezcló con croscarmelosa sódica (Ac-di-sol, DMV-Fonterra Excipients GmbH, Alemania).

5 2) Preparación de una solución de unión

Se añadió colorante azul n.º 2 en agua purificada, se trituró y se agitó mediante un homogeneizador (HG-150, Daihan Scientific). Se añadió povidona K-30 (DaebongLS, Corea) en el presente documento y la mezcla se agitó y se disolvió. Después, la solución de unión se preparó por cribado a través de un
10 tamiz de malla n.º 350.

3) Preparación de gránulos

La mezcla del punto 1) anterior y la solución de unión del punto 2) anterior se pusieron en un mezclador de alta velocidad (LFS-GS-2J, Fukae Powtec, Japón), se combinaron y se granularon con el mezclador de alta
15 velocidad. Después, los gránulos se secaron usando un secador de lecho fluido (FBCG-1, Cheongjin Technology Industry, Corea). Después del secado, los gránulos se desaglomeraron mediante Co-mil (U3, Quadro, Canadá).

4) Mezcla final y compresión de comprimidos

Los gránulos secos del punto 3) se pusieron en un mezclador y la
20 primera mezcla se procesó con la adición de croscarmelosa sódica, celulosa microcristalina (Avicel PH 102, FMC BioPolymer, Estados Unidos) e hidroxipropilcelulosa de baja sustitución (LH-11, Shin-Etsu, Japón). Después de la finalización de la primera mezcla, la segunda mezcla se procesó poniendo estearato de magnesio tamizado a través de un tamiz de malla n.º 30, y se
25 preparó la mezcla final. Los comprimidos se obtuvieron a través de la

compresión de comprimidos usando una máquina automática de compresión de comprimidos (XP1, Korsch, Alemania).

Tabla 1

[Tabla 1]

	Ej. C. 1	Ej. C. 2	Ej. 1	Ej. 2	Ej. 3	Ej. 4	Ej. C. 3	Ej. C. 4
Sulfato de lobeglitazona	0,50	0,50	0,50	0,50	0,50	0,50	0,50	0,50
Lactosa hidrato	96,45	90,20	83,95	77,70	56,80	46,45	33,95	17,30
Croscarmelosa sódica	5,00	5,00	5,00	5,00	5,00	5,00	5,00	5,00
Hidroxipropil celulosa de baja sustitución (Contenido de hidroxipropoxi: 11 % en peso Tamaño de partícula medio: 55 µm)	0,00	6,25	12,50	18,75	39,65	50,00	62,50	79,30
(Relación de hidroxipropil celulosa de baja sustitución en la preparación)	0 %	5 %	10 %	15 %	32 %	40 %	50 %	63 %
Povidona K-30	6,40	6,40	6,40	6,40	6,40	6,40	6,40	6,40
Almidón pregelatinizado	6,00	6,00	6,00	6,00	6,00	6,00	6,00	6,00
Celulosa microcristalina	10,00	10,00	10,00	10,00	10,00	10,00	10,00	10,00
Azul n.º 2	0,08	0,08	0,08	0,08	0,08	0,08	0,08	0,08
Estearato de magnesio	0,50	0,50	0,50	0,50	0,50	0,50	0,50	0,50
Agua (agua purificada)	12,00	12,00	12,00	12,00	12,00	12,00	12,00	12,00
Total	125,00	125,00	125,00	125,00	125,00	125,00	125,00	125,00
(cantidad de ingredientes: mg/comprimido; Ej.: Ejemplo; Ej. C.: Ejemplo comparativo;)								

Ejemplo experimental 1: Medición de la dureza y la friabilidad de los comprimidos preparados

La dureza, la friabilidad y el ángulo de reposo de los comprimidos

producidos a partir de los Ejemplos 1-4 y los Ejemplos comparativos 1-4 de la presente invención se miden mediante los siguientes métodos y el resultado de la medición se muestra en la Tabla 2 a continuación.

[Medición de la dureza]

- 5 - Medidor de dureza: BH-225 (Pharmatest Apparatebau, GmbH, Alemania)
- Método de medición: Valor medio calculado de 10 veces la medida cíclica

[Medición de la friabilidad]

- 10 - Friabilizador: SVM-102 (Pharmatest Apparatebau, GmbH, Alemania)
- Método de medición: 20 comprimidos, friabilidad medida después de 100 veces la rotación

Tabla 2

[Tabla 2]

	Dureza (kp)	Friabilidad (%)
Ejemplo comparativo 1	N/A	N/A
Ejemplo comparativo 2	5	0,7
Ejemplo 1	10	0,1
Ejemplo 2	11	0,0
Ejemplo 3	12	0,0
Ejemplo 4	12	0,0
Ejemplo comparativo 3	13	0,0
Ejemplo comparativo 4	14	0,0

15

Como se muestra en la Tabla 2, los comprimidos preparados tenían una

alta dureza y una baja friabilidad al incluir el 10 % en peso o más de derivados de celulosa solubles en agua. Se confirmó que el Ejemplo comparativo 1 era inadecuado para las composiciones para administración oral porque el comprimido no se formó debido a una fuerza de unión insuficiente dentro de los gránulos y la medición no estaba disponible en consecuencia. Además, el Ejemplo comparativo 2 mostró 5 kp de baja dureza y el 0,7 % de alta friabilidad. Sin embargo, los Ejemplos 1-4 o los Ejemplos comparativos 3 y 4 que incluían el 10 % en peso o más de derivados de celulosa solubles en agua mostraron una dureza y friabilidad notablemente mejoradas que eran de 10 kp o más y del 0,1 % o menos respectivamente.

Ejemplo experimental 2: Ensayo de disolución

La disolución de las preparaciones producidas de los Ejemplos 1-4 y los Ejemplos comparativos 2-4 se ensayaron de acuerdo con el segundo método de ensayo de disolución (tipo paleta) establecido en la Farmacopea Coreana (10ª edición) y se analizaron mediante los siguientes métodos. El resultado del ensayo de disolución se muestra en la Tabla 3 y en la figura 1.

[Método de ensayo de disolución]

- Aparato: Hanson SR 8 (Hanson Research, Estados Unidos)
- Medio de disolución: medio a pH 1,2, 900 ml
- Temperatura del medio de disolución: $37 \pm 0,5$ °C
- Velocidad de rotación: 50 rpm
- Cantidad de muestra: un comprimido por cada recipiente

[Método de análisis: Condiciones de la cromatografía líquida HPLC]

- Detector: Espectrómetro Ultravioleta-Visible (longitud de onda de la medición: 250 nm)

- Columna: X-Terra RP 18 (4,6 x 250 mm, 5 μ m) o equivalentes
- Fase móvil: Nitrato de amonio 50 mM (pH 5,0) Solución de tampón:

Acetonitrilo = 55:45

- Volumen de inyección: 100 μ l
- Caudal: 1,5 ml/min
- Temperatura de la Columna: 40 °C

Tabla 3

[Tabla 3]

pH 1,2	Velocidad de disolución por tiempo (% en peso)					
Tiempo (min)	0	5	10	15	30	45
Ejemplo comparativo 2	0,0	30,3	90,9	101,0	101,1	101,2
Ejemplo 1	0,0	37,2	77,3	93,8	94,3	96,4
Ejemplo 2	0,0	32,2	66,8	90,7	94,2	94,1
Ejemplo 3	0,0	21,5	46,0	67,9	98,2	96,7
Ejemplo 4	0,0	11,7	30,1	51,7	100,7	101,8
Ejemplo comparativo 3	0,0	8,2	21,7	40,1	63,4	68,4
Ejemplo comparativo 4	0,0	4,2	12,4	21,2	43,8	60,8

10 Como se muestra en la Tabla 3 y la figura 1, con respecto a los Ejemplos 1-4 y los Ejemplos comparativos 3 y 4, en los que se garantizaban la dureza y la friabilidad suficientes para formar comprimidos, los Ejemplos 1-4 exhibían el 95 % de la velocidad de disolución sólo en 30 minutos mientras que los Ejemplos comparativos 3 y 4 exhibían el 70 % de una velocidad de disolución

15 notablemente baja incluso en 45 minutos. Por consiguiente, se confirmó en la presente invención que las composiciones que incluían lobeglitazona

presentaban un comportamiento de disolución apropiado para la farmacocinética del sulfato de lobeglitazona que tenía una hora o menos de tiempo de llegada para alcanzar una concentración en sangre máxima cuando la composición que incluía lobeglitazona incluía del 10 al 40 % de derivados de celulosa.

Ejemplo 3 y Ejemplos comparativos 5-9: Preparación de los comprimidos que incluyen sulfato de lobeglitazona de la presente invención

Se prepararon el Ejemplo 3 y los Ejemplos comparativos 5-9 con las composiciones indicadas en la siguiente Tabla 4 variando las soluciones de unión basado en el Ejemplo 3, que muestra un comportamiento de disolución adecuado para la farmacocinética.

Tabla 4

[Tabla 4]

	Ej. 3	Ej. C. 5	Ej. C. 6	Ej. C. 7	Ej. C. 8	Ej. C. 9
Sulfato de lobeglitazona	0,50	0,50	0,50	0,50	0,50	0,50
Lactosa hidrato	56,80	56,80	56,80	56,80	56,80	56,80
Croscarmelosa sódica	5,00	5,00	5,00	5,00	5,00	5,00
Hidroxipropil celulosa de baja sustitución	39,65	39,65	39,65	39,65	39,65	39,65
Povidona K-30	6,40	6,40	6,40	6,40	6,40	6,40
Almidón pregelatinizado	6,00	6,00	6,00	6,00	6,00	6,00

Celulosa microcristalina	10,00	10,00	10,00	10,00	10,00	10,00
Azul n.º 2	0,08	0,08	0,08	0,08	0,08	0,08
Estearato de magnesio	0,50	0,50	0,50	0,50	0,50	0,50
Agua (agua purificada)	12,00	6,00	9,60	6,00	9,60	2,40
Metanol anhidro	-	6,00	-	-	-	-
Diclorometano	-	-	2,40	6,00	-	-
Alcohol isopropílico	-	-	-	-	2,40	9,60
Total	125,00	125,00	125,00	125,00	125,00	125,00

(cantidad de ingredientes: mg/comprimido;
Ej.: Ejemplo; Ej. C.: Ejemplo comparativo;)

Ejemplo experimental 3: Ensayo de disolución

La disolución de las preparaciones producidas del Ejemplo 3 y los Ejemplos comparativos 5-9 se ensayaron de acuerdo con el segundo método de ensayo de disolución (tipo paleta) establecido en la Farmacopea Coreana (10ª edición) y se analizaron mediante los siguientes métodos. El resultado del ensayo de disolución se muestra en la Tabla 5 y en la figura 2.

[Método de ensayo de disolución]

- Aparato: Hanson SR 8 (Hanson Research, Estados Unidos)
- Medio de disolución: medio a pH 4,0, 900 ml
- Temperatura del medio de disolución: $37 \pm 0,5$ °C
- Velocidad de rotación: 50 rpm
- Cantidad de muestra: un comprimido por cada recipiente

[Método de análisis: Condiciones de la cromatografía líquida HPLC]

- Detector: Espectrómetro Ultravioleta-Visible (longitud de onda de la medición: 250 nm)

- Columna: X-Terra RP 18 (4,6 x 250 mm, 5 µm) o equivalentes

5 - Fase móvil: Nitrato de amonio 50 mM (pH 5,0) Solución de tampón: Acetonitrilo = 55:45

- Volumen de inyección: 100 µl

- Caudal: 1,5 ml/min

- Temperatura de la Columna: 40 °C

10 Tabla 5

[Tabla 5]

pH 4,0	Velocidad de disolución por tiempo (% en peso)					
Tiempo (min)	0	5	10	15	30	45
Ejemplo 3	0	9,1	28,6	47,6	91,6	96,7
Ejemplo comparativo 5	0	9,0	23,5	40,7	68,0	71,1
Ejemplo comparativo 6	0	5,4	16,9	31,1	58,5	68,4
Ejemplo comparativo 7	0	7,0	21,7	39,3	64,1	70,1
Ejemplo comparativo 8	0	5,4	18,7	36,5	58,4	60,7
Ejemplo comparativo 9	0	7,3	24,7	44,7	68,7	71,7

15 Las velocidades de disolución entre diversos disolventes de unión no fueron significativamente diferente en el transcurso de la granulación húmeda mientras se ensayó la disolución en medio a pH 1,2, pero el ensayo de disolución con medio a pH 4,0, el Ejemplo 3 en el que el agua purificada se usó únicamente como el disolvente de unión, mostró un 97 % de velocidad de

disolución en 45 minutos como se muestra en la Tabla 5 y la figura 2. Sin embargo, los Ejemplos comparativos 5-9 en los que se usaron un disolvente orgánico, o una mezcla de agua purificada-disolvente orgánico como el disolvente de unión, mostraron del 60 al 70 % de velocidad de disolución notablemente disminuida. En consecuencia, se confirmó que la velocidad de disolución disminuyó notablemente cuando se usó mezcla de agua purificada-disolvente orgánico como el disolvente de unión en comparación con la granulación húmeda únicamente con agua purificada. Se confirmó en la presente invención, a través de los Ejemplos experimentales anteriores, que la solubilidad y la velocidad de disolución debido a la escasa solubilidad de la lobeglitazona se mejoraron notablemente al procesar la granulación húmeda usando sólo agua purificada como disolvente de unión.

Aplicabilidad industrial

Las composiciones farmacéuticas de la presente invención pueden expresar un efecto farmacológico inmediato mejorando la velocidad de disolución mientras se mantiene la solubilidad de la lobeglitazona o sus sales farmacéuticamente aceptables. Por lo tanto, las composiciones farmacéuticas de la presente invención se pueden usar como una preparación farmacéutica para administración oral.