

FORMULACIÓN COMPUESTA PARA ADMINISTRACIÓN ORAL QUE COMPRENDE ÁCIDO 1-(3-CIANO-1-ISOPROPIL-INDOL-5-IL)PIRAZOL-4- CARBOXÍLICO

Campo de la técnica

Esta solicitud reivindica el beneficio de prioridad según la Solicitud de Patente Coreana N° 10-2021-0049613 presentada el 16 de abril de 2021, cuyo contenido completo se incorpora en el presente documento como parte de la presente memoria descriptiva.

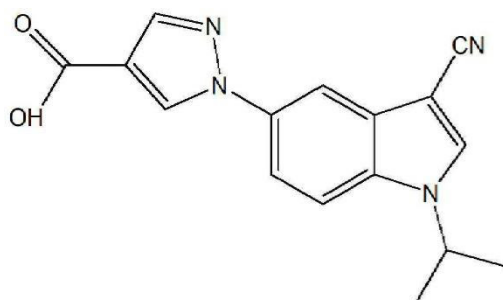
La presente invención se refiere a una formulación compuesta para administración oral que tiene excelentes propiedades físicas y que comprende un contenido elevado de ácido 1-(3-ciano-1-isopropil-indol-5-il)pirazol-4-carboxílico.

Estado de la técnica

La xantina oxidasa es una enzima que convierte la hipoxantina en xantina y convierte además la xantina formada en ácido úrico; y la sustancia que inhibe la actividad de la xantina oxidasa puede tratar eficazmente enfermedades relacionadas con la acumulación de ácido úrico, tales como hiperuricemia, gota, insuficiencia cardíaca y enfermedades cardiovasculares.

Por otro lado, con respecto a las sustancias que inhiben la actividad de la xantina oxidasa, la Patente coreana N° 10-1751325 (Literatura de patentes 1) proporciona ácido 1-(3-ciano-1-isopropil-indol-5-il)pirazol-4-carboxílico (Fórmula 1 a continuación) y un método para preparar el compuesto; y la Patente Coreana n.º 10-1424013 (Literatura de Patentes 2) proporciona varios tipos de formas cristalinas obtenidas a partir de varios solventes y un método de obtención para prepararlas.

[Fórmula 1]



Sin embargo, no ha habido ningún informe sobre una formulación compuesta para administración oral que comprenda ácido 1-(3-ciano-1-isopropil-indol-5-il)pirazol-4-carboxílico de Fórmula 1 anterior o una sal farmacéuticamente aceptable de este como principio activo farmacéutico (API) tampoco se han publicado informes sobre una formulación compuesta para administración oral que comprenda un contenido elevado de dicho API.

En general, no se ha establecido una formulación compuesta que comprenda un contenido elevado de API que posea excelentes propiedades físicas básicas, tales como dureza y propiedades de formación de comprimidos y por lo tanto, para superar estas desventajas, es común usar granulación húmeda seca o usar un método para aumentar la cantidad de excipientes para disminuir la proporción de API.

Sin embargo, existen problemas porque no sólo pueden aumentar el tiempo de fabricación y el costo de producción con el proceso de granulación para mejorar la fluidez de la formulación compuesta de contenido elevado, sino que también aumenta el costo de producción y disminuye la aceptabilidad del paciente por el aumento de la cantidad de excipientes con el consecuente aumento del peso total y del volumen de la formulación compuesta.

Además, en la formulación compuesta para administración oral, cuando se proporciona en forma de comprimido oral y se tiene en cuenta la facilidad de administración, el costo de producción, etc., la biodisponibilidad es muy importante. Un factor importante que afecta la biodisponibilidad es el proceso de disolución del fármaco *in vivo*, que se puede confirmar indirectamente por la

velocidad de disolución mediante de una prueba de disolución en laboratorio.

Sin embargo, dado que la formulación compuesta de contenido elevado no tiene otra opción que tener un menor contenido de excipiente en comparación con la formulación compuesta de bajo contenido, las propiedades físicas generalmente se reducen.

Por lo tanto, existe la necesidad de crear una formulación compuesta para administración oral con excelentes propiedades físicas y una excelente velocidad de disolución, al tiempo que comprenda un contenido elevado de ácido 1-(3-ciano-1-isopropil-indol-5-il)pirazol-4-carboxílico o una sal farmacéuticamente aceptables de este como API.

Documentos anteriores al estado de la técnica

Documentos de patente

Literatura de patente 1

1. Patente coreana n.º 10-1751325 (21 de junio de 2017) titulada "Novel compounds effective as xanthine oxidase inhibitors, method for preparing the same, and pharmaceutical composition containing the same".

Literatura de patente 2

2. Patente coreana n.º 10-1424013 (22 de julio de 2014) titulada "1-(3-cyano-1-isopropyl-indol-5-yl)pyrazol-4-Carboxylic acid crystalline form and the producing method thereof".

Divulgación

Problema técnico

El objetivo de la presente invención es obtener una formulación compuesta de administración oral que tenga excelentes propiedades físicas y una excelente velocidad de disolución, contenga un exceso de ácido 1-(3-ciano-1-isopropil-indol-5-il)pirazol-4-carboxílico o una sal farmacéuticamente aceptable de este como API.

Solución técnica

La presente invención proporciona una formulación compuesta para

administración oral que tiene excelentes propiedades físicas al comprender un API seleccionado de ácido 1-(3-ciano-1-isopropil-indol-5-il)pirazol-4-carboxílico o una sal farmacéuticamente aceptable de este, particularmente un API que tiene un cierto rango de tamaño de partícula y un método para preparar la formulación compuesta para administración oral.

El API incluido en la formulación compuesta para administración oral de la presente invención tiene un tamaño de partícula de gránulos correspondiente al 90% del tamaño máximo de partícula en la distribución de tamaño de partícula acumulativa (D(0,9)) de 80 μm o más y 300 μm o menos, o 120 μm o más y 270 μm o menos.

La formulación compuesta para administración oral de la presente invención utiliza 900 mL de tampón con un pH de 6,8 como medio de disolución y cuando se utiliza una paleta con una velocidad de rotación de 50 rpm, la velocidad de disolución a los 15 minutos es del 70% o más y la velocidad de disolución a los 30 minutos es del 85% o más y la velocidad de disolución a los 60 minutos es del 89% o más.

El API incluido en la formulación compuesta para administración oral de la presente invención tiene un contenido de 30% - 50% en peso según el peso total de la formulación compuesta.

El API en la formulación compuesta para administración oral de la presente invención tiene un contenido de 95% a 105%.

La formulación compuesta para administración oral de la presente invención se usa para el tratamiento o prevención de enfermedades relacionadas con la xantina oxidasa seleccionadas del grupo que consiste en hiperuricemia, gota, insuficiencia cardíaca, enfermedad cardiovascular, hipertensión, diabetes, enfermedad renal, inflamación y enfermedad articular y enfermedad inflamatoria intestinal.

Efectos ventajosos

La formulación compuesta para administración oral que comprende como API ácido 1-(3-ciano-1-isopropil-indol-5-il)pirazol-4-carboxílico o una sal

farmacéuticamente aceptable de este según la presente invención puede prevenir los problemas que pueden ocurrir durante el proceso de fabricación debido a sus excelentes propiedades físicas aun cuando se incluya un contenido elevado de API, ajustando el tamaño de partícula de API a un intervalo determinado.

Además, dado que la formulación compuesta para administración oral según la presente invención comprende un contenido elevado de ácido 1-(3-ciano-1-isopropil-indol-5-il)pirazol-4-carboxílico o una sal farmacéuticamente aceptable de este como un API, es económico y también se puede esperar una mayor biodisponibilidad debido a la alta velocidad de disolución.

Descripción de figuras

La Figura 1 es el resultado de analizar la friabilidad (%) de comprimidos sin recubrir según la distribución del tamaño de partícula de API.

La Figura 2 es el resultado del análisis de la velocidad de disolución (%) de comprimidos sin recubrir según la distribución del tamaño de partícula de API.

Modalidad preferida

De aquí en adelante, se describirá la presente invención con más detalle.

A menos que se defina de otro modo, todos los términos técnicos usados en la presente invención tienen el mismo significado que los comprendidos habitualmente por aquellas personas expertas en la materia relacionada con el campo de la presente invención. Además, aunque los métodos o muestras preferidos se describen en la presente memoria, otros similares o equivalentes también se incluyen en el alcance de la presente invención. Los contenidos de todas las publicaciones citadas como documentos de referencia en la presente memoria se incorporan en su totalidad a la presente memoria como referencia.

Como resultado de la investigación continua de diversas formas para aumentar el contenido de API y mantener o aumentar las propiedades físicas en la formulación compuesta para administración oral que comprende ácido 1-(3-ciano-1-isopropil-indol-5-il)pirazol-4-carboxílico o una sal farmacéuticamente aceptable de este como API, los presentes inventores han creado una

formulación compuesta para administración oral que tiene excelentes propiedades físicas y una excelente velocidad de disolución cuando el tamaño de partícula de API se ajusta a un intervalo determinado.

En este caso, como el tamaño de partícula de API se ajusta a un intervalo determinado, las propiedades físicas, tal como la fluidez se mantienen, y cuando se formula como comprimido (comprimido sin recubrir), tiene excelentes propiedades físicas tales como dureza y friabilidad, por lo que es económico, y además no hay necesidad de aumentar el contenido de un excipiente separado para aumentar las propiedades físicas aun cuando se incluya un contenido elevado de API, y el comprimido tiene las ventajas de tener un contenido y una uniformidad excelentes, además de una elevada velocidad de disolución.

Por lo tanto, la presente invención proporciona una formulación compuesta para administración oral que tiene excelentes propiedades físicas y una elevada velocidad de disolución, al ajustar el tamaño de partícula de un API seleccionado de ácido 1-(3-ciano-1-isopropil-indol-5-il)pirazol-4-carboxílico o una sal farmacéuticamente aceptables de este a un intervalo determinado.

La "sal farmacéuticamente aceptable" en la presente invención se refiere a una forma de sal de un compuesto que no provoca una irritación grave en el organismo al que se administra el compuesto y no perjudica la actividad biológica ni las propiedades físicas del compuesto. El ácido 1-(3-ciano-1-isopropil-indol-5-il)pirazol-4-carboxílico, que es un API incluido en la formulación compuesta para administración oral de la presente invención, puede convertirse en una sal de este mediante un método convencional.

En las formulaciones compuestas para administración oral, tales como comprimidos o cápsulas granulares, es común tratar de minimizar el tamaño por unidad de la forma farmacéutica para facilitar la deglución, aun cuando se incluya un contenido elevado de API, pero es de conocimiento común para expertos en la técnica que cuando el API se incluye en un contenido elevado, las propiedades físicas tales como la fluidez y las propiedades de formación de comprimidos generalmente se ven afectadas y también puede verse afectada la

biodisponibilidad representada por la velocidad de disolución.

De hecho, para una formulación compuesta para administración oral que comprende ácido 1-(3-ciano-1-isopropil-indol-5-il)pirazol-4-carboxílico como API, el contenido aceptable de API en la formulación compuesta para administración oral (especialmente comprimidos) con propiedades físicas farmacéuticamente aceptables es sólo de aproximadamente 30% y cuando el contenido es mayor que ese valor, existe el problema de que las propiedades físicas tales como las propiedades de formación de comprimidos se deterioran rápidamente.

En la presente invención, se realizaron varios estudios sobre una formulación compuesta para administración oral que tiene una biodisponibilidad excelente o buena representada por la estabilidad física y la velocidad de disolución y comprende un API seleccionado de ácido 1-(3-ciano-1-isopropil-indol-5-il)pirazol-4-carboxílico o una sal farmacéuticamente aceptable de este en un contenido elevado.

La distribución del tamaño de partícula del API es un factor que afecta la compresibilidad durante el proceso de formación de comprimidos y se conoce como una de las características importantes en el proceso de fabricación. Además, la distribución del tamaño de partícula del API es un factor que afecta la solubilidad y es una característica importante que afecta la disolución del producto terminado, y en la presente invención se ajustó la distribución del tamaño de partícula del API para asegurar un patrón de disolución deseado en el producto terminado.

Como resultado, al ajustar la distribución del tamaño de partícula del API, se ha creado una formulación compuesta para administración oral que tiene una excelente estabilidad física y también una excelente velocidad de disolución incluso si se incluye un contenido elevado de API.

Un aspecto de la presente invención proporciona una formulación compuesta para administración oral I) que comprende ácido 1-(3-ciano-1-isopropil-indol-5-il)pirazol-4-carboxílico o una sal farmacéuticamente aceptable de este como API, y II) donde el API tiene un tamaño de partícula ($D(0,9)$) de 80 μm o más y 300 μm

o menos.

En la presente invención, el API puede tener un tamaño de partícula de gránulos que corresponda al 90% del tamaño máximo de partícula en la distribución acumulativa del tamaño de partículas ($D(0,9)$) de 80 μm o más y de 300 μm o menos, de 90 μm o más y de 300 μm o menos, de 100 μm o más y de 300 μm o menos, de 110 μm o más y de 300 μm o menos, de 120 μm o más y de 300 μm o menos, de 130 μm o más y de 300 μm o menos, de 140 μm o más y de 300 μm o menos, de 150 μm o más y de 300 μm o menos, de 80 μm o más y de 270 μm o menos, de 90 μm o más y de 270 μm o menos, de 100 μm o más y de 270 μm o menos, de 110 μm o más y de 270 μm o menos, de 120 μm o más y de 270 μm o menos, de 130 μm o más y de 270 μm o menos, de 140 μm o más y de 270 μm o menos, de 150 μm o más y de 270 μm o menos, de 80 μm o más y de 250 μm o menos, de 90 μm o más y de 250 μm o menos, de 100 μm o más y de 250 μm o menos, de 110 μm o más y de 250 μm o menos, de 120 μm o más y de 250 μm o menos, de 130 μm o más y de 250 μm o menos, de 140 μm o más y de 250 μm o menos, de 150 μm o más y de 250 μm o menos, de 80 μm o más y de 230 μm o menos, de 90 μm o más y de 230 μm o menos, de 100 μm o más y de 230 μm o menos, de 110 μm o más y de 230 μm o menos, de 120 μm o más y de 230 μm o menos, de 130 μm o más y de 230 μm o menos, de 140 μm o más y de 230 μm o menos, de 150 μm o más y de 230 μm o menos.

Además, el API puede tener un tamaño de partícula de gránulos que corresponda al 50% del tamaño máximo de partícula en la distribución acumulativa del tamaño de partículas ($D(0,5)$) de 30 μm o más y de 150 μm o menos, de 40 μm o más y de 150 μm o menos, de 50 μm o más y de 150 μm o menos, de 60 μm o más y de 150 μm o menos, de 70 μm o más y de 150 μm o menos, de 80 μm o más y de 150 μm o menos, de 30 μm o más y de 140 μm o menos, de 40 μm o más y de 140 μm o menos, de 50 μm o más y de 140 μm o menos, de 60 μm o más y de 140 μm o menos, de 70 μm o más y de 140 μm o menos, de 80 μm o más y de 140 μm o menos, de 30 μm o más y de 130 μm o menos, de 40 μm o más y de 130 μm o menos, de 50 μm o más y de 130 μm o menos, de 60 μm o más y

de 130 μm o menos, de 70 μm o más y de 130 μm o menos, o de 80 μm o más y de 130 μm o menos.

Además, el API puede tener un tamaño de partícula de gránulos que corresponda al 10% del tamaño máximo de partícula en la distribución acumulativa del tamaño de partículas ($D(0,1)$) de 10 μm o más y de 90 μm o menos, de 20 μm o más y de 90 μm o menos, de 30 μm o más y de 90 μm o menos, de 40 μm o más y de 90 μm o menos, de 50 μm o más y de 90 μm o menos, de 10 μm o más y de 80 μm o menos, de 20 μm o más y de 80 μm o menos, de 30 μm o más y de 80 μm o menos, de 40 μm o más y de 80 μm o menos, o de 50 μm o más y de 80 μm o menos.

La formulación compuesta para administración oral de la presente invención tiene excelente dureza y baja friabilidad porque el API tiene un $D(0,9)$ de 80 μm o más y de 300 μm o menos. Como resultado, en la fabricación de una formulación compuesta para administración oral (comprimidos) que comprende el API ajustado por tamaño de la partícula de la presente invención, existe una ventaja en que la productividad de la formulación compuesta para administración oral puede aumentar al reducir la posibilidad de rotura y pérdida de comprimidos en el proceso de manipulación y recubrimiento del comprimido sin recubrir.

La formulación compuesta para administración oral de la presente invención tiene un contenido excelente y una uniformidad del 95% o más, así como también un excelente tiempo de desintegración.

La formulación compuesta para administración oral de la presente invención usa 900 mL de tampón con un pH de 6,8 como medio de disolución y cuando se utiliza una paleta con una velocidad de rotación de 50 rpm, la velocidad de disolución a los 15 minutos es del 70% o más y la velocidad de disolución a los 30 minutos es del 85% o más, y la velocidad de disolución a los 60 minutos es del 89% o más, que muestra así una excelente velocidad de disolución en comparación con una formulación compuesta para administración oral que comprende un API que tiene un $D(0,9)$ de 325 μm o más.

Además, la formulación compuesta para administración oral de la presente

invención usa 900 mL de tampón con un pH de 6,8 como medio de disolución, y cuando se utiliza una paleta con una velocidad de rotación de 50 rpm, la velocidad de disolución a los 60 minutos es del 89% o más.

Por lo tanto, dado que la formulación compuesta para administración oral de la presente invención tiene una velocidad de disolución excelente, también es de esperar que la biodisponibilidad sea excelente reflejando esto.

La formulación compuesta para administración oral en la presente invención comprende además uno o más excipientes seleccionados de diluyentes, desintegrantes, fluidificantes, lubricantes y similares farmacéuticamente aceptables, como excipientes.

Como excipientes tales como diluyentes, desintegrantes, fluidificantes y lubricantes, puede usarse cualquiera de los que se sabe que se usan habitualmente en la técnica. El diluyente se puede usar en una cantidad de 30% en peso a 50% en peso, de 40% en peso a 50% en peso o de 45% en peso a 50% en peso, según el peso total de la formulación compuesta para administración oral. El desintegrante se puede usar en una cantidad que varía de 1% en peso a 10% en peso o de 1% en peso a 5% en peso, según el peso total de la formulación compuesta para administración oral. El fluidificante se puede usar en una cantidad que varía de 0,1% en peso a 5% en peso, de 0,2% en peso a 3% en peso o de 0,3% en peso a 2% en peso, según el peso total de la formulación compuesta para administración oral. El lubricante se puede usar en una cantidad que varía de 0,1% en peso a 10% en peso, de 0,3% en peso a 5% en peso o de 0,5% en peso a 4% en peso, según el peso total de la formulación compuesta para administración oral.

Por ejemplo, el diluyente se puede seleccionar, del grupo que consiste en, pero no se limita a, celulosa microcristalina (MCC), monohidrato de lactosa, lactosa anhidra, lactosa, almidón, manitol, carboximetilcelulosa, sorbitol y combinaciones de estos. El desintegrante se puede seleccionar del grupo que consiste en, pero no se limita a, en hidroxipropilcelulosa de baja sustitución, crospovidona, croscarmelosa sódica, glicolato de almidón sódico, F-MELT y

combinaciones de estos. El fluidificante se puede seleccionar, a mero título enunciativo, del grupo que consiste en talco, dióxido de silicio y mezclas de estos. El lubricante se puede seleccionar, a mero título enunciativo, del grupo que consiste en estereato de magnesio, dióxido de sílice, talco, ácido silícico anhidro ligero, estearilfumarato de sodio y combinaciones de estos.

La formulación compuesta para administración oral se puede administrar una vez al día y se puede tomar diariamente.

El contenido del API incluido en la formulación compuesta para administración oral es de 30% en peso a 50% en peso, 35% en peso a 50% en peso, 40% en peso a 50% en peso, 45% en peso a 50% en peso, 30% en peso a 45% en peso, 35% en peso a 45% en peso, 40% en peso a 45% en peso, 30% en peso a 40% en peso o 35% en peso a 40% en peso, según el peso total de la formulación compuesta para administración oral.

El API puede estar incluido en una cantidad de 50 mg a 500 mg, 50 mg a 400 mg, 50 mg a 300 mg, 50 mg a 200 mg, 50 mg a 100 mg, 100 mg a 500 mg, 100 mg a 400 mg, 100 mg a 300 mg, 100 mg a 200 mg, 200 mg a 500 mg, 200 mg a 400 mg, 200 mg a 300 mg, 300 mg a 500 mg o 300 mg a 400 mg por forma farmacéutica unitaria.

El API puede estar incluido en una cantidad de, por ejemplo, 50 mg, 100 mg, 150 mg, 200 mg, 300 mg, 400 mg o 455 mg forma farmacéutica de dosificación unitaria.

El contenido del API incluido en la formulación compuesta de la presente invención puede ser de 95% a 105%, 96% a 105%, 97% a 105%, 98% a 105%, 99% a 105%, 100% a 105%, 95% a 100%, 96% a 100%, 97% a 100%, 98% a 100% o 99% a 100%. Además, el contenido de API puede ser de 95% o más, 96% o más, 97% o más, 98% o más o 99% o más, y puede ser de 105% o menos, de 104% o menos, de 103% o menos, de 102% o menos, de 101% o menos, de 100% o menos.

La formulación compuesta para administración oral de la presente invención se puede preparar mediante cualquier método conocido en el estado de la técnica

utilizando para ello el principio activo farmacéutico (API) seleccionado de ácido 1-(3-ciano-1-isopropil-indol-5-il)pirazol-4-carboxílico o una sal farmacéuticamente aceptable de este que tenga la distribución de tamaño de partícula D(0,9) anteriormente mencionada.

La presente invención proporciona una composición farmacéutica para tratar o prevenir enfermedades relacionadas con xantina oxidasa humana mediante una formulación compuesta para administración oral que comprende ácido 1-(3-ciano-1-isopropil-indol-5-il)pirazol-4-carboxílico o una sal farmacéuticamente aceptable de este como un API y fluidificantes.

La presente invención proporciona un método para tratar o prevenir enfermedades relacionadas con xantina oxidasa humana mediante una formulación compuesta para administración oral que comprende ácido 1-(3-ciano-1-isopropil-indol-5-il)pirazol-4-carboxílico o una sal farmacéuticamente aceptable de este como un API y fluidificantes.

La presente invención proporciona el uso para la fabricación de una composición farmacéutica para tratar o prevenir enfermedades relacionadas con xantina oxidasa humana, que comprende ácido 1-(3-ciano-1-isopropil-indol-5-il)pirazol-4-carboxílico o una sal farmacéuticamente aceptable de este como un API.

La "enfermedad relacionada con xantina oxidasa humana" de la presente invención se refiere a una enfermedad que se puede tratar o prevenir mediante la inhibición de la xantina oxidasa humana, que incluye en, pero no se limita a hiperuricemia, gota, insuficiencia cardíaca, enfermedad cardiovascular, hipertensión, diabetes, complicaciones relacionadas con la diabetes, enfermedad renal, enfermedad de las articulaciones, enfermedad inflamatoria intestinal y similares. Los ejemplos de complicaciones relacionadas con la diabetes incluyen, pero no se limitan a hiperlipidemia, arteriosclerosis, obesidad, hipertensión, retinopatía, insuficiencia renal y similares.

El término "tratar" se refiere a detener o retrasar el avance de una enfermedad cuando se usa en un sujeto que muestra la aparición de síntomas y "prevenir" significa detener o retrasar la aparición de síntomas cuando se usa en un sujeto

que no muestra la aparición de síntomas, pero que tiene un alto riesgo de que se presenten.

Salvo indicación en contrario, todos los números utilizados en la memoria y las reivindicaciones, sea que se listen o no, deben entenderse susceptibles de ser modificados por el término "aproximadamente" en todos los casos. También se debe comprender que los números precisos utilizados en la memoria y las reivindicaciones forman realizaciones adicionales de la presente divulgación. Se han hecho esfuerzos para garantizar la precisión de los valores numéricos divulgados en los ejemplos. Sin embargo, todos los valores medidos pueden contener inherentemente determinados valores de error generados a partir de las desviaciones estándares medidas por sus respectivas técnicas de medición. Se realizaron diversas evaluaciones en los ejemplos y ejemplos comparativos de la siguiente manera.

Análisis del tamaño de la partícula

La distribución del tamaño de partícula del API utilizada en los ejemplos y ejemplos comparativos se midió por un método seco que se vale de analizador de tamaño de partícula de difracción láser. En este caso, D(0,1), D(0,5) y D(0,9) se refieren a diámetros de partículas de partículas que corresponden al 10%, 50% y 90% del número total de partículas, respectivamente, cuando las partículas medidas se ordenan de menor a mayor según el diámetro de partícula.

Análisis de dureza y friabilidad

La dureza y la friabilidad se utilizan como índices que pueden predecir la rotura y pérdida de comprimidos y similares en la manipulación y fijación del recubrimiento de comprimidos (comprimidos no recubiertos) después de la formación de comprimidos.

Para la prueba de friabilidad, los comprimidos se toman en una cantidad cercana a aproximadamente 5 g, se elimina el polvo adherido a los comprimidos, se mide la masa con precisión y luego los comprimidos se colocan en el tambor del probador de friabilidad. Después de girar el tambor 100 veces, se retiran los comprimidos, se quita el polvo adherido a los comprimidos como al principio y

luego se mide la masa con precisión.

Friabilidad (%) = $(\text{masa antes de la prueba} - \text{masa después de la prueba}) / (\text{masa antes de la prueba}) \times 100$

En el caso de la prueba de dureza, se coloca un comprimido en un probador de dureza de comprimidos, se mide la dureza y después de repetir la prueba con 10 comprimidos de esta manera, se usa su dureza promedio.

Análisis del tiempo de desintegración

El tiempo de desintegración es un índice que afecta la disolución y absorción en el cuerpo después de la ingestión de la formulación compuesta.

Después de llenar suficientemente el probador de desintegración con agua purificada, la temperatura se ajusta a 37 ± 2 °C. Se colocan 4 comprimidos en cada tubo de vidrio del probador de desintegración, la operación se realiza de la manera prescrita, se mide el tiempo en que los comprimidos se desintegran por completo y desaparecen, y se usa su valor promedio.

Análisis del contenido

Se realizó una prueba de contenido para evaluar el contenido de la formulación compuesta formulada. El contenido es una característica de calidad importante del producto final, y se midió el contenido de API promedio de los comprimidos sin recubrimiento.

Condiciones analíticas

Preparación de la fase móvil: acetonitrilo (500 mL) + agua purificada (500 mL) + TFA (1 mL)

Preparación del diluyente: metanol (900 mL) + agua purificada (100 mL)

Preparación de solución normalizada y solución de prueba: Una vez disueltos por completo el estándar y la muestra en el diluyente, el análisis se realiza según el método de análisis UPLC que se indica a continuación.

Columna: Agua CSH C18 (2,1 mm I.D. X 100 mm L, Tamaño de partícula 1,7 µm

Temperatura de la columna: 40 °C

Fase móvil: acetonitrilo/H₂O/TFA = 500/500/1 (v/v/v)

Caudal: 0,35 mL/min

Detección: 258 nm UV

Cantidad de muestra: 1 µL

Tiempo de análisis: 6 minutos

Análisis de la velocidad de disolución

Los comprimidos sin recubrir de los siguientes ejemplos y ejemplos comparativos se probaron para disolución según el método de prueba de disolución de la Farmacopea coreana (Décima edición). El método de disolución se realizó mediante un método de paletas con una velocidad de agitación de 50 rpm y una temperatura de disolución de 37 °C±0,5 °C. El medio de disolución es 900 mL tampón de fosfato con un pH de 6,8.

Condiciones de análisis: La solución obtenida en la prueba de disolución se filtró a través de un filtro de membrana de 0,45 µm y se utilizó el método UPCL para analizar la concentración de ácido 1-(3-ciano-1-isopropil-indol-5-il)pirazol-4-carboxílico como API.

Condiciones analíticas

Las condiciones de análisis son las mismas que en el método de análisis de contenido.

Ejemplos y ejemplos comparativos

Los comprimidos de los ejemplos y los ejemplos comparativos se prepararon como formulaciones compuestas (comprimidos sin recubrir) usando los componentes con los contenidos correspondientes como se muestra en la Tabla 1 a continuación.

Se mezclan las distintas distribuciones de tamaño de partícula de ácido 1-(3-ciano-1-isopropil-indol-5-il)pirazol-4-carboxílico (API) y un fluidificante, se muelen para preparar una primera mezcla. A continuación, se mezcla un diluyente, un desintegrante y un lubricante, componentes no incluidos en la primera mezcla, se mezclan y luego se muelen para preparar una segunda mezcla.

Después de mezcla la primera y la segunda mezcla, se forman los comprimidos en condiciones de prepresión. 5,0 kN y presión principal: 14 kN a 15 kN con una

comprimidora rotativa (Modul P, GEA, Bélgica) para preparar los comprimidos sin recubrir.

Se utilizó PRUV® como lubricante, se trata de un nombre comercial y su ingrediente es estearilfumarato de sodio.

【Tabla 1】

Clasificación	Ingrediente	Ejemplo 1		Ejemplo 2		Ejemplo comparativo 1	
		Contenido (mg/T)	Proporción de contenido (%)	Contenido (mg/T)	Proporción de contenido (%)	Contenido (mg/T)	Proporción de contenido (%)
API		100,0	45,5	100,0	45,5	100,0	45,5
D(0,1)		14		70		118	
D(0,5)		47		126		203	
D(0,9)		101		231		325	
Diluyente	MCC 102 (Celulosa microcristalina)	104,8	47,6	104,8	47,6	104,8	47,6
Desintegrante	Crospovidona	9,7	4,4	9,7	4,4	9,7	4,4
Fluidificante	Dióxido de silicio coloidal (SiO ₂)	1,1	0,5	1,1	0,5	1,1	0,5
Lubricante	PRUV®	4,4	2,0	4,4	2,0	4,4	2,0
Peso total del		220,0	100,0	220,0	100,0	220,0	100,0

comprimido (mg)						
-----------------	--	--	--	--	--	--

Ejemplo de prueba 1. Análisis de caracterización de la formulación compuesta según la distribución del tamaño de partículas

En la formulación compuesta para administración oral que comprende ácido 1-(3-ciano-1-isopropil-indol-5-il)pirazol-4-carboxílico como un API, se analizaron las propiedades físicas según la distribución del tamaño de las partículas del API mediante el método que se describe a continuación.

Específicamente, se analizaron las propiedades físicas (dureza, friabilidad, tiempo de desintegración, contenido y velocidad de disolución) de la formulación compuesta (comprimidos sin recubrir) preparada utilizando los componentes en el contenido correspondiente como se muestra en la Tabla 1 y los resultados se resumen y se muestran en la Tabla 2 a continuación y en las Figuras 1 y 2.

La dureza del comprimido sin recubrir aumentaba a medida que disminuía su tamaño de partícula; mientras que, por el contrario la friabilidad aumentaba a medida que aumentaba su tamaño de partícula. Por lo tanto, cuando el valor de D(0,9) es de 325 μm o superior (Ejemplo Comparativo 1), no era adecuado para formular comprimidos (Figura 1) teniendo en cuenta la dureza y la friabilidad del comprimido sin recubrir.

No hubo diferencia en el contenido promedio según la distribución de partículas. Sin embargo, en el caso de la velocidad de disolución, el comprimido del Ejemplo Comparativo 1 mostró que todas las velocidades de disolución promedio a los 15 minutos, 30 minutos y 60 minutos (46,1%, 59,4%, 67,8%) fueron menores que las de los Ejemplos 1 y 2.

Además, aunque los Ejemplos 1 y 2 muestran una velocidad de disolución relativamente buena, los Ejemplos 1 y 2 muestran una ligera diferencia para cada periodo de tiempo: En el caso de la velocidad de disolución promedio a los 15 minutos, es 78,5% en el Ejemplo 1 y del 71,8% en el Ejemplo 2, de modo que el comprimido del Ejemplo 1 con partículas pequeñas muestra una velocidad de disolución promedio bastante elevada, pero en el caso de las velocidades de

disolución promedio a los 30 minutos y 60 minutos, el Ejemplo 2 muestra una velocidad de disolución promedio más elevada.

【Tabla 2】

Comentarios		Ejemplo 1	Ejemplo 2	Ejemplo comparativo 1
Dureza (kP)		10,2	7,3	6,2
Friabilidad (%)		0,07	0,05	0,12
Tiempo de desintegración (s)		14	10	13
Contenido	Contenido promedio (%)	99,4	99,4	99,1
Velocidad de disolución	Velocidad de disolución promedio (15 minutos) (%)	78,5	71,8	46,1
	Velocidad de disolución promedio (30 minutos) (%)	87,2	88,6	59,4
	Velocidad de disolución promedio (60 minutos) (%)	89,4	95,8	67,8

Hasta ahora, la presente invención se ha descrito en referencia a realizaciones preferidas de esta. Sin embargo, los expertos en la materia entenderán que se pueden realizar numerosos cambios y modificaciones a las realizaciones de la presente invención sin apartarse del espíritu o alcance de la presente invención. En consecuencia, las realizaciones descritas deben considerarse como ejemplares y no limitativas. El alcance de la presente invención se define en las reivindicaciones más que en la descripción detallada, y todas las diferencias dentro del intervalo equivalente a estas deben interpretarse como incluidas en la presente invención.