

COMPOSICIÓN FARMACÉUTICA QUE COMPRENDE ENAVOGLIFLOZINA

Campo técnico

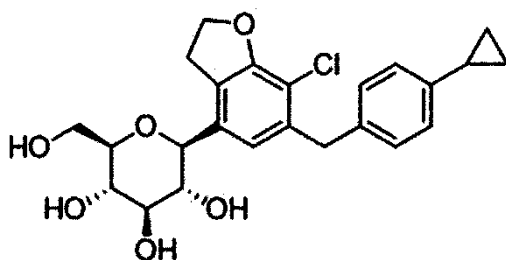
La presente invención se refiere a una composición farmacéutica que incluye enavogliflozina, que es un inhibidor selectivo del cotransportador de sodio-glucosa 2.

Antecedentes de la técnica

Los inhibidores del cotransportador de sodio-glucosa 2 (SGLT2) pertenecen a una nueva clase de fármacos antihiper glucémicos. Los inhibidores de SGLT-2 reducen la reabsorción de glucosa en la nefrona proximal para aumentar la excreción de glucosa a través de mecanismos independientes de la insulina, y a través de muchos estudios se han confirmado la seguridad y la eficacia de los inhibidores de SGLT2 para el tratamiento de la diabetes tipo II.

En particular, la publicación de patente estadounidense n.º 2015/0152075 da a conocer la enavogliflozina de la siguiente fórmula química 1 como un compuesto que tiene un residuo de difenilmetano que muestra actividad inhibidora contra SGLT2. Además, el documento da a conocer que la enavogliflozina tiene un excelente efecto inhibidor sobre la actividad de SGLT2 humano y, por tanto, es eficaz en el tratamiento de la diabetes.

[Fórmula química 1]



Nombre del compuesto: (2S,3R,4R,5S,6R)-2-(7-cloro-6-(4-ciclopropilbencil)-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)-6-(hidroximetil)tetrahidro-2H-piran-3,4,5-triol.

La enavogliflozina es un fármaco que actualmente se encuentra en ensayos clínicos de fase 3. Como resultado de ensayos clínicos de fase 2, se confirmó que todos los grupos a los que se les administró enavogliflozina a concentraciones de 0,1 mg, 0,3 mg y 0,5 mg tienen un efecto de reducción de glucemia estadísticamente significativo en comparación con el placebo.

Se evalúa que la enavogliflozina muestra una excelente eficacia de secreción urinaria de azúcares (glucosa excretada en la orina) a una dosis muy baja de 1/100º de la

dosis en comparación con la misma clase de fármacos.

Divulgación

Problema técnico

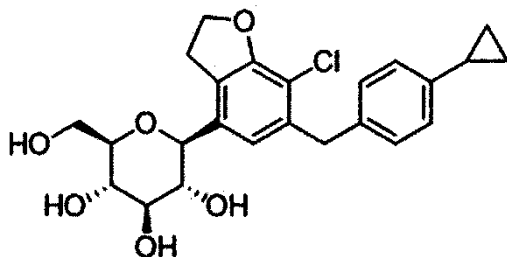
Tal como se describió anteriormente, aunque se ha demostrado que la enavogliflozina tiene un excelente efecto de reducción de glucemia incluso a dosis muy bajas, se ha hallado que deben resolverse problemas tales como el perfil de disolución, la uniformidad de contenido y la uniformidad de formulación, que se producen cuando se fabrica una composición farmacéutica que incluye un contenido pequeño de un principio activo.

Solución técnica

Los presentes inventores han llevado a cabo diversos estudios sobre la formulación de enavogliflozina, y hallaron que pueden resolverse problemas tales como el perfil de disolución, la uniformidad de contenido, la uniformidad de formulación, y similares, de una preparación que contiene enavogliflozina cuando la composición farmacéutica se compone de lo siguiente.

Específicamente, la presente invención proporciona una composición farmacéutica que incluye un compuesto de fórmula química 1 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, que sirve como principio activo, un excipiente, un disgregante y un aglutinante, en la que el compuesto de fórmula química 1 tiene un tamaño de partícula promedio de 15 μm o menos.

[Fórmula química 1]



La enavogliflozina se formula preferiblemente en una forma de dosificación de liberación inmediata debido a la naturaleza del fármaco usado como agente antidiabético. Sin embargo, según las siguientes realizaciones, se confirmó que el perfil de disolución del fármaco cambia significativamente dependiendo del tamaño de partícula promedio de la enavogliflozina.

Según una realización a modo de ejemplo de la presente invención, la

enavogliflozina puede tener un tamaño de partícula promedio de 15 μm o menos, preferiblemente de 10 μm o menos.

Cuando el tamaño de partícula promedio de la enavogliflozina es mayor de 15 μm , la velocidad de disolución a los 5 minutos es muy baja, es decir, menor del 40 % del contenido total de enavogliflozina, y la velocidad de disolución a los 30 minutos es menor del 80 %, lo que da como resultado una velocidad de disolución final inadecuada.

Cuando se requiere la microionización del tamaño de partícula del fármaco, las partículas pueden pulverizarse usando un molino convencional capaz de pulverizar las partículas, tal como un molino de chorro, un molino de martillos, un molino de bolas, un molino de energía fluida, o similares. Además, el tamaño de partícula del fármaco puede subdividirse usando un método de clasificación por tamaño tal como un método de tamizado realizado usando un tamiz, clasificación por corriente de aire, o similares. Los métodos para controlar un tamaño de partícula deseado se conocen bien en la técnica. Véase, por ejemplo, la siguiente bibliografía: [Pharmaceutical dosage forms: volumen 2, 2ª edición, Ed.: H. A. Lieberman, L. Lachman, J. B. Schwartz (Capítulo 3: REDUCCIÓN DE TAMAÑO)].

En esta memoria descriptiva, el tamaño de partícula del fármaco se expresa basándose en la distribución de tamaño de partícula como $D(X) = Y$ (donde X e Y son números positivos). $D(X) = Y$ significa que el diámetro de partícula en un punto donde el tamaño de partícula de un fármaco alcanza el X % (el % se calcula basándose en el número, volumen o peso) acumulando el tamaño de partícula del fármaco en orden descendente es Y cuando la distribución de tamaño de partícula de cualquier fármaco obtenida midiendo el diámetro de partícula del fármaco en una formulación se representa mediante una curva acumulada. Por ejemplo, $D(10)$ representa un diámetro de partículas en el punto donde el tamaño de partícula del fármaco alcanza el 10 % acumulando el tamaño de partícula del fármaco en orden descendente, $D(50)$ representa un diámetro de partículas en el punto donde el tamaño de partícula del fármaco alcanza el 50 % acumulando el tamaño de partícula del fármaco en orden descendente y $D(90)$ representa un diámetro de partículas en el punto donde el tamaño de partícula del fármaco alcanza el 90 % acumulando el tamaño de partícula del fármaco en orden descendente.

Si la distribución de tamaño de partícula ($D(X)$) representa un porcentaje de las partículas acumuladas totales basándose en uno cualquiera del número, volumen o peso depende del método usado para medir la distribución de tamaño de partícula. Los métodos de medición de la distribución de tamaño de partícula y los tipos de porcentajes

(%) asociados con los mismos se conocen en la técnica. Por ejemplo, cuando la distribución de tamaño de partícula se mide usando el método de difracción láser bien conocido, el valor de X en $D(X)$ representa el porcentaje calculado en promedio en volumen. Los expertos en la técnica conocen bien que los resultados de la medición de distribución de tamaño de partícula obtenidos mediante un método particular pueden correlacionarse con los obtenidos a partir de otras técnicas basándose en la experiencia a través de experimentación de rutina. Por ejemplo, dado que el método de difracción láser es sensible al volumen de partículas, proporciona un tamaño de partícula promedio en volumen, que corresponde a un tamaño de partícula promedio en peso cuando la densidad es constante.

En la presente invención, la distribución de tamaño de partícula de las partículas de fármaco puede medirse usando un dispositivo disponible comercialmente según un método de dispersión/difracción láser basándose en la teoría de Mie. Por ejemplo, las mediciones se realizan usando un dispositivo disponible comercialmente tal como un dispositivo de difracción láser Mastersizer (Malvern Instruments). En este dispositivo, cuando las partículas se irradian con un haz láser de helio-neón y un diodo emisor de luz azul, se produce la dispersión y aparece un patrón de dispersión de luz en un detector. Analizando un patrón de dispersión de luz de este tipo según la teoría de Mie, se obtiene la distribución de diámetro de partícula. El método de medición puede ser o bien en seco o bien en húmedo.

Como referencia, según una realización de la presente invención, el tamaño de partícula del fármaco se mide mediante difracción láser usando el tamaño de partícula promedio en volumen.

Según una realización a modo de ejemplo de la presente invención, el compuesto de fórmula química 1 puede incluirse en una cantidad de menos de 1 parte en peso basada en 100 partes en peso de la composición farmacéutica total.

Dado que la dosis diaria única óptima de enavogliflozina determinada durante ensayos clínicos oscila entre 0,1 y 0,5 mg, cuando la composición farmacéutica se formula como forma de dosificación unitaria, el contenido del principio activo en la composición farmacéutica oscila entre 0,1 y 0,5 mg.

La composición farmacéutica según la presente invención incluye aditivos farmacéuticamente aceptables además del compuesto de fórmula química 1, que es el principio activo.

La composición farmacéutica de la presente invención incluye un excipiente, un disgregante, un aglutinante, y similares, como aditivos.

Los ejemplos de excipientes incluyen lactosa (incluyendo hidratos), dextrina, manitol, sorbitol, almidón, celulosa microcristalina (por ejemplo, Celphere™), celulosa microcristalina silicificada (por ejemplo, Prosolve™), fosfato de calcio hidratado, fosfato de calcio anhidro, carbonato de calcio, azúcares, o mezclas de los mismos. En una realización a modo de ejemplo de la presente invención, el excipiente preferido es celulosa microcristalina.

Los ejemplos de disgregantes incluyen crospovidona, croscarmelosa de sodio, glicolato sódico de almidón e hidroxipropilcelulosa de baja sustitución. En una realización a modo de ejemplo de la presente invención, el excipiente preferido es croscarmelosa de sodio.

Los ejemplos de aglutinantes incluyen polivinilpirrolidona, povidona, gelatina, almidón, sacarosa, metilcelulosa, etilcelulosa, hidroxietilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilalquilcelulosa (por ejemplo, hidroxipropilmetilcelulosa), y mezclas de los mismos. En una realización a modo de ejemplo de la presente invención, el aglutinante preferido es hidroxipropilcelulosa.

Los ejemplos de otros aditivos incluyen un lubricante, un colorante, y similares.

El lubricante incluye ácido esteárico, estearato (por ejemplo, estearato de magnesio), ácido silícico anhidro ligero, talco, almidón de maíz, cera de carnauba, silicato de magnesio, silicato de aluminio sintético, aceite hidrogenado, cera de abejas blanca, óxido de titanio, celulosa microcristalina, Macrogol 4000 y 6000, miristato de isopropilo, hidrogenofosfato de calcio, y mezclas de los mismos.

Según una realización a modo de ejemplo de la presente invención, el excipiente puede incluirse en una cantidad de 80 a 95 partes en peso basada en 100 partes en peso de la composición farmacéutica total.

Según una realización a modo de ejemplo de la presente invención, el disgregante puede incluirse en una cantidad de 2 a 8 partes en peso basada en 100 partes en peso de la composición farmacéutica total. Cuando el contenido del disgregante es menor de 2 partes en peso basado en 100 partes en peso de la composición farmacéutica total, la velocidad de disolución puede retardarse debido a un bajo poder de disgregación inicial, que puede afectar a la $C_{máx}$ en el cuerpo. Además, cuando el contenido del disgregante es mayor de 8 partes en peso basado en 100 partes en peso de la composición farmacéutica total, la fluidez global de los gránulos puede deteriorarse debido a la mayor cantidad del disgregante en la parte posteriormente mezclada.

Según una realización a modo de ejemplo de la presente invención, el aglutinante puede incluirse en una cantidad de 3 a 10 partes en peso basada en 100 partes en peso

de la composición farmacéutica total. Cuando el contenido del aglutinante es menor de 3 partes en peso basado en 100 partes en peso de la composición farmacéutica total, puede ser difícil formar y mantener gránulos secos adecuados, lo que puede afectar al mantenimiento de una dispersibilidad homogénea de los componentes principales y a la fluidez de los gránulos debido a la generación de polvo fino. Además, cuando el contenido del aglutinante es mayor de 10 partes en peso basado en 100 partes en peso de la composición farmacéutica total, se forma un material granular que tiene una fuerte fuerza de unión, lo que afecta a la solubilidad de las partículas granulares inicialmente disgregadas tras la disolución, lo que eventualmente puede afectar a la $C_{m\acute{a}x}$ en el cuerpo.

La composición farmacéutica según la presente invención corresponde a una formulación de liberación inmediata.

Según una realización a modo de ejemplo de la presente invención, la velocidad de disolución de la composición farmacéutica puede ser del 50 % o más, preferiblemente del 60 % o más del contenido total del principio activo después de 5 minutos.

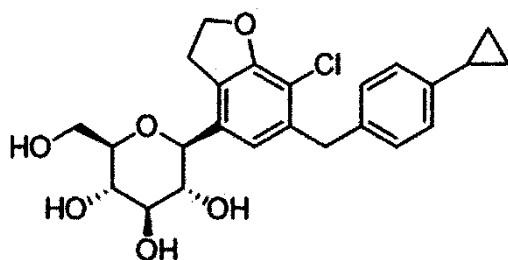
Según una realización a modo de ejemplo de la presente invención, la velocidad de disolución de la composición farmacéutica puede ser del 80 % o más, preferiblemente del 85 % o más del contenido total del principio activo después de 15 minutos.

Según una realización a modo de ejemplo de la presente invención, la velocidad de disolución de la composición farmacéutica puede ser del 85 % o más, preferiblemente del 90 % o más del contenido total del principio activo después de 30 minutos.

A la inversa, debido a que la velocidad de disolución del principio activo en la composición farmacéutica afecta a la concentración en sangre máxima ($C_{m\acute{a}x}$) y al área bajo la curva de concentración en sangre-tiempo (AUC) cuando se administra el fármaco, es importante ajustar la velocidad de disolución de la composición farmacéutica con el fin de lograr la $C_{m\acute{a}x}$ y el AUC apropiadas. Debido a que la enavogliflozina tiene un $T_{m\acute{a}x}$ de 1 a 2 horas, la velocidad de absorción de fármaco en el estómago se considera importante. La velocidad de disolución se mide en las condiciones de un medio de disolución de pH 1,2 mediante el método de prueba de disolución 2 de la Farmacopea de Corea (método de paletas). Para las condiciones específicas, véanse los ejemplos experimentales a continuación.

Además, la presente invención proporciona una composición farmacéutica que incluye un material granular en el que se mezclan gránulos previamente mezclados y una parte posteriormente mezclada, en la que los gránulos previamente mezclados incluyen un compuesto de fórmula química 1 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

[Fórmula química 1]



En el transcurso de investigación sobre la formulación del compuesto de fórmula química 1, los presentes inventores confirmaron que preparar un material granular y formular el material granular para dar comprimidos y similares es ventajoso en cuanto a uniformidad de contenido y uniformidad de formulación del fármaco.

En la composición farmacéutica, el material granular se prepara mezclando los gránulos previamente mezclados con la parte posteriormente mezclada.

Los gránulos previamente mezclados pueden incluir el compuesto de fórmula química 1 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, un excipiente, un aglutinante y un lubricante.

Además, la parte posteriormente mezclada puede incluir un excipiente, un disgregante y un lubricante.

El excipiente, aglutinante, disgregante, lubricante, y similares, son los mismos que los descritos anteriormente y, por tanto, se omiten las descripciones de los mismos para evitar una descripción redundante.

Según una realización a modo de ejemplo de la presente invención, cada uno de los gránulos previamente mezclados y la parte posteriormente mezclada puede incluir un excipiente. Más específicamente, cada uno de los gránulos previamente mezclados y la parte posteriormente mezclada puede incluir celulosa microcristalina como excipiente.

Según las siguientes realizaciones, se ha encontrado que la celulosa microcristalina incluida en los gránulos previamente mezclados y la parte posteriormente mezclada afecta a la uniformidad de contenido del fármaco dependiendo del tamaño de partícula y la densidad aparente de la misma.

Según una realización a modo de ejemplo de la presente invención, la celulosa microcristalina en los gránulos previamente mezclados puede tener un tamaño de partícula de 130 μm o menos, preferiblemente de 60 a 130 μm . La celulosa microcristalina en los gránulos previamente mezclados puede tener una densidad aparente de 0,26 a 0,33. Cuando el tamaño de partícula y la densidad aparente de la celulosa microcristalina en los gránulos previamente mezclados satisfacen las condiciones anteriores, puede obtenerse una formulación que tiene una baja desviación

estándar (DE) de uniformidad de contenido. Cuando el tamaño de partícula de la celulosa microcristalina en los gránulos previamente mezclados es de 130 μm o menos, la uniformidad de contenido de los gránulos previamente mezclados, la uniformidad de contenido de los gránulos finales y la uniformidad de formulación son todas buenas, y el valor de índice de Carr, que indica las propiedades físicas de los gránulos finales, también es bueno, lo que confirma que la fluidez de la formulación también es excelente. Por otro lado, cuando el tamaño de partícula de la celulosa microcristalina en los gránulos previamente mezclados es mayor de 130 μm , se confirma que tanto la uniformidad de contenido de los gránulos previamente mezclados como la uniformidad de contenido de los gránulos finales no son adecuadas debido a sus grandes desviaciones, y la uniformidad de formulación también es deficiente.

Mientras tanto, la celulosa microcristalina en la parte posteriormente mezclada puede tener un tamaño de partícula de 130 μm o más, preferiblemente de 130 a 250 μm . El excipiente en la parte posteriormente mezclada puede tener una densidad aparente de 0,28 a 0,37. Cuando el tamaño de partícula de la celulosa microcristalina en la parte posteriormente mezclada es menor de 130 μm , puede observarse que el valor de índice de Carr, que indica las propiedades físicas de los gránulos finales, no es apropiado, y la fluidez de los gránulos se debilita.

Cuando la celulosa microcristalina en los gránulos previamente mezclados se compara relativamente con la celulosa microcristalina en la parte posteriormente mezclada, se confirma que es deseable que la celulosa microcristalina incluida en los gránulos previamente mezclados tenga un tamaño de partícula pequeño, mientras que es deseable que el tamaño de partícula de la celulosa microcristalina en la parte posteriormente mezclada sea relativamente mayor que el tamaño de partícula de la celulosa microcristalina incluida en los gránulos previamente mezclados.

Según las siguientes realizaciones, se confirma que no sólo los tamaños de partícula de la celulosa microcristalina en los gránulos previamente mezclados y la celulosa microcristalina en la parte posteriormente mezclada, sino también la razón en peso del excipiente en los gránulos previamente mezclados y el excipiente en la parte posteriormente mezclada, afectan a la uniformidad de contenido del fármaco.

Según una realización a modo de ejemplo de la presente invención, la razón en peso del excipiente en los gránulos previamente mezclados y el excipiente en la parte posteriormente mezclada puede oscilar desde 4:1 a 1:1. A medida que aumenta la proporción de la celulosa microcristalina en la parte posteriormente mezclada, se mejora la fluidez de los gránulos, mientras que aumenta la desviación de contenido de los

gránulos. Por tanto, se ha encontrado que es deseable ajustar la razón en peso dentro del intervalo apropiado anterior.

Mientras tanto, en la composición farmacéutica según la presente invención, el aglutinante puede ser uno o más seleccionados del grupo que consiste en hidroxipropilcelulosa, povidona, copovidona e hipromelosa.

Según una realización a modo de ejemplo de la presente invención, el aglutinante puede ser hidroxipropilcelulosa, que puede tener un peso molecular promedio en peso de menos de 200.000. Cuando se usa hidroxipropilcelulosa que tiene un peso molecular promedio en peso de 200.000 o más, tanto la velocidad de disolución a los 5 minutos como la velocidad de disolución a los 30 minutos son bajas, lo que es indeseable en cuanto a biodisponibilidad.

Mientras tanto, con respecto al índice de Carr, que se usa como medida de fluidez en la formulación, el índice de Carr del material granular oscila preferiblemente entre 21 y 25.

En la composición farmacéutica de la presente invención, el material granular puede ser un material granular seco, pero la presente invención no se limita al mismo. Según otra realización a modo de ejemplo, el material granular puede ser un material granular húmedo.

En la presente invención, la composición farmacéutica puede tener una forma de dosificación para administración oral tal como comprimidos, cápsulas, y similares. Según una realización a modo de ejemplo de la presente invención, la composición farmacéutica puede estar en forma de un comprimido.

Según realizaciones preferidas, la composición farmacéutica puede incluir el compuesto de fórmula química 1 en una dosis de 0,3 mg.

La composición farmacéutica según la presente invención puede administrarse por vía oral una vez al día, pero la presente invención no se limita a lo mismo.

Efectos ventajosos

Una composición farmacéutica que incluye un compuesto de fórmula química 1 según la presente invención permite la implementación de una formulación que tiene excelente uniformidad de contenido, uniformidad de formulación, perfil de disolución, y similares, aunque la composición farmacéutica incluye una baja dosis de un fármaco.

Descripción de los dibujos

La figura 1 muestra los resultados de evaluación de las velocidades de disolución

de los comprimidos preparados en el ejemplo 1, el ejemplo 2, el ejemplo 3, el ejemplo comparativo 1 y el ejemplo comparativo 2 (medio de disolución: pH 1,2).

La figura 2 muestra los resultados de evaluación de las velocidades de disolución de los comprimidos preparados en el ejemplo 1, el ejemplo 2, el ejemplo 3, el ejemplo comparativo 1 y el ejemplo comparativo 2 (medio de disolución: pH 4,0).

La figura 3 muestra los resultados de evaluación de las velocidades de disolución de los comprimidos preparados en el ejemplo 1, el ejemplo 2, el ejemplo 3, el ejemplo comparativo 1 y el ejemplo comparativo 2 (medio de disolución: pH 6,8).

La figura 4 muestra los resultados de evaluación de las velocidades de disolución de los comprimidos preparados en el ejemplo 1, el ejemplo 2, el ejemplo 3, el ejemplo comparativo 1 y el ejemplo comparativo 2 (medio de disolución: DW).

La figura 5 muestra los resultados de evaluación de las velocidades de disolución de los comprimidos preparados en el ejemplo 1, el ejemplo 8 y el ejemplo comparativo 6 (medio de disolución: pH 1,2).

Modo para la invención

A continuación en el presente documento, se presentan realizaciones preferidas de la presente invención con el fin de ayudar en la comprensión de la presente invención. Sin embargo, debe entenderse que las siguientes realizaciones se proporcionan únicamente a modo de ilustración para comprender más fácilmente la presente invención, y no se pretende que limiten la presente invención.

Preparación de comprimidos según el tamaño de partícula de la enavogliflozina

Se preparó enavogliflozina que tenía diversos tamaños de partícula según un método convencional, y se midió el tamaño de partícula del fármaco en bruto preparado de la siguiente manera.

Prueba de tamaño de partícula (equipo: Mastersizer 3000 de Malvern)

1) Disolución de prueba

Lecitina al 0,05 % (v/v) en disolución de hexano

2) Preparación de disolución de muestra

Se tomaron aproximadamente 10,0 mg de este fármaco y se colocaron en un vaso de precipitados de 20 mL, y se añadieron al mismo 15 mL de la disolución de prueba. Se dispersó completamente la mezcla resultante mediante sonicación durante 30 segundos y se usó como disolución de muestra.

3) Método de análisis

Se añadió la disolución de muestra hasta que el nivel de oscurecimiento alcanzó del 5 % al 10 %, y luego se confirmó que el nivel de oscurecimiento estaba estabilizado. Después de eso, se realizaron mediciones de la siguiente manera:

[Condiciones de funcionamiento]

Intervalo: de 0,02 a 2000 μm

RI de partícula: 1,59

Absorción: 0,01

RI de dispersante: 1,380

Intervalo de oscurecimiento: del 5 al 10 %

Velocidad de agitador/bomba: 3000 rpm

Sonido ultrasónico: apagado

Ciclos de medición: 5

Se prepararon formulaciones de liberación inmediata usando enavogliflozina que tenía diversos tamaños de partícula a través de un procedimiento de granulación en seco según las siguientes etapas.

Etapla 1: se mezclaron 0,3 g de enavogliflozina, 50,0 g de celulosa microcristalina (PH-102), 4,0 g de hidroxipropilcelulosa (HPC-L), 1,0 g de ácido silícico anhidro ligero y 0,5 g de estearato de magnesio.

Etapla 2: se conformó la mezcla de la etapa 1 como un producto comprimido en forma de placa usando una granuladora en seco y se pulverizó usando un dispositivo Comil para preparar un material granular seco.

Etapla 3: se añadieron 15,7 g de celulosa microcristalina (Vivapur12), 3,0 g de croscarmelosa de sodio y 0,5 g de estearato de magnesio, que son la parte posteriormente mezclada, a los gránulos previamente mezclados de la etapa 2 y se mezclaron.

Etapla 4: se moldeó por compresión el material granular mixto de la etapa 3 hasta un peso total de 75,0 mg para preparar comprimidos.

[Tabla 1]

	Enavogliflozina			Tipo y cantidad de aditivo (mg/T)
	D50 (μm)	D90 (μm)	D _{medio}	celulosa microcristalina 65,7
Ejemplo 1	1,0	3,0	1,0	croscarmelosa 3,0
Ejemplo 2	1,0	5,0	2,0	hidroxipropilcelulosa 4,0

Ejemplo 3	5,0	21,0	8,0	ácido silícico anhidro ligero 1,0 estearato de magnesio 1,0
Ejemplo comparativo 1	14,0	45,0	19,0	
Ejemplo comparativo 2	37,0	207,0	75,0	

D50 = Diámetro medio de la distribución de partículas

Ejemplo experimental 1: Prueba de disolución de comprimidos según el tamaño de partícula de la enavogliflozina

Se realizó una prueba de disolución sobre los comprimidos preparados en el ejemplo 1, el ejemplo 2, el ejemplo 3, el ejemplo comparativo 1 y el ejemplo comparativo 2 según los métodos y las condiciones siguientes con el fin de comprobar la diferencia en la velocidad de disolución dependiendo del tamaño de partícula.

1) Método de disolución: método de disolución 2 de la Farmacopea de Corea (método de paletas)

2) Medio de disolución: pH 1,2/pH 4,0/pH 6,8/DW

3) Cantidad de medio de disolución: 500 mL

4) Temperatura del recipiente de disolución: 37,5 °C ± 0,5 °C

5) Velocidad de la paleta: 50 rpm

6) Método de análisis: método de HPLC

- Detector: absorciómetro UV (longitud de onda de medición: 225 nm)

- Columna: columna C18 5 µm/4,6 mm x 150 mm

- Fase móvil: tampón hidrogenofosfato + acetonitrilo

Como resultado, en las cuatro disoluciones, las velocidades de disolución de los ejemplos 1 a 3 que usan materias primas que tienen un tamaño de partícula promedio (D_{medio}) de 10 µm o menos mostraron un patrón similar. Debido a que la enavogliflozina es un componente que tiene un $T_{máx}$ de aproximadamente 1 hora, se espera que la disolución en el jugo gástrico tenga una influencia significativa sobre la biodisponibilidad. Por tanto, se determinó que la velocidad de disolución a pH 1,2 fue particularmente importante, y se determinó que las velocidades de disolución de los ejemplos 1 a 3 eran apropiadas debido a las características de la enavogliflozina, que se formula preferiblemente como forma de dosificación de liberación inmediata. Específicamente, las velocidades de disolución globales de los ejemplos 2 y 3 fueron similares a la del ejemplo 1, y los valores de factor de similitud también mostraron una igualdad del 50 % o más.

Los comprimidos de los ejemplos comparativos 1 y 2, que tenían un tamaño de

partícula promedio de materia prima de 19 μm o más, mostraron velocidades de disolución disminuidas en comparación con la del ejemplo 1, y los valores de factor de similitud también fueron menores del 50 %, lo que fue significativamente diferente. Por tanto, cuando el tamaño de partícula promedio de materia prima de la enavogliflozina se fijó a 15 μm o menos, preferiblemente el tamaño de partícula promedio de materia prima de la enavogliflozina se fijó a 10 μm o menos como en los ejemplos 1 a 3, se determinó que pueden garantizarse la calidad uniforme y la eficacia de los productos en el cuerpo. Los resultados de la evaluación de velocidad de disolución se muestran en detalle en la tabla 2 a continuación y en las figuras 1 a 4.

[Tabla 2]

Medio de disolución pH 1,2

	Velocidad de disolución a los 5 minutos (%)		Velocidad de disolución a los 15 minutos (%)		Velocidad de disolución a los 30 minutos (%)	
	Promedio	Desviación estándar	Promedio	Desviación estándar	Promedio	Desviación estándar
Ejemplo 1	65,7	10,9	87,9	8,5	93,3	6,3
Ejemplo 2	58,3	2,4	86,1	0,9	90,7	3,8
Ejemplo 3	46,5	3,0	84,9	0,8	90,1	3,0
Ejemplo comparativo 1	37,2	1,4	69,4	5,6	78,7	2,2
Ejemplo comparativo 2	16,4	1,8	33,8	3,1	44,7	4,8

Preparación de material granular según la distribución de tamaño de partícula del excipiente en los gránulos previamente mezclados

Con el fin de garantizar la uniformidad de contenido y la uniformidad de formulación en la formulación de enavogliflozina, se preparó un material granular en el que se mezclaron gránulos previamente mezclados y una parte posteriormente mezclada. En primer lugar, se buscó el tamaño de partícula más apropiado del excipiente para los gránulos previamente mezclados.

En el ejemplo 1 preparado previamente, se prepararon los comprimidos del

ejemplo 4 y el ejemplo comparativo 3 de la misma manera que en el ejemplo 1, excepto porque el tamaño de partícula y la densidad aparente de la celulosa microcristalina usada en los gránulos previamente mezclados fueron diferentes (véase la tabla 4). Las composiciones del ejemplo 1, el ejemplo 4 y el ejemplo comparativo 3 se muestran en la tabla 3 a continuación.

[Tabla 3]

Procedimiento	Aditivo	Ejemplo 1	Ejemplo 4	Ejemplo comparativo 3
Gránulos previamente mezclados	Enavogliflozina	0,3	0,3	0,3
	Celulosa microcristalina (Vivapur 102)	50,0		
	Celulosa microcristalina (Vivapur 101)		50,0	
	Celulosa microcristalina (Vivapur12)			50,0
	Hidroxipropilcelulosa	4,0	4,0	4,0
	Ácido silícico anhidro ligero	1,0	1,0	1,0
	Estearato de magnesio	0,5	0,5	0,5
Parte posteriormente mezclada	Celulosa microcristalina (Vivapur12)	15,7	15,7	15,7
	Croscarmelosa de sodio	3,0	3,0	3,0
	Estearato de magnesio	0,5	0,5	0,5
Total		75	75	75

[Tabla 4]

Clasificación	D50	Densidad aparente (g/mL)
Vivapur 101	65 µm	0,26 - 0,31
Vivapur 102	130 µm	0,28 - 0,33
Vivapur 12	180 µm	0,30 - 0,36
Vivapur 200	250 µm	0,31 - 0,37

Ejemplo experimental 2: Evaluación de la uniformidad de contenido de los gránulos previamente mezclados y los gránulos finales

Se evaluó la uniformidad de contenido de los gránulos previamente mezclados y los gránulos finales para los comprimidos preparados en el ejemplo 1, el ejemplo 4 y el ejemplo comparativo 3. Los resultados se muestran en la tabla 5 a continuación. En este caso, la evaluación de uniformidad de contenido se realizó de la siguiente manera.

1) Método de prueba de contenido: se toman 1,5 g de los gránulos que van a medirse y se colocan en un matraz aforado de 100 mL, y se añaden al mismo 50 mL de un extracto. Se dispersa completamente la mezcla resultante mediante extracción ultrasónica durante 20 minutos. Después de eso, se agita la mezcla durante 30 minutos y se enfría suficientemente hasta temperatura ambiente, y se añade un extracto para ajustar hasta la marca de medida. Se toma una cantidad apropiada de esta disolución y se centrifuga a 3000 rpm durante 10 minutos, y se filtra el sobrenadante a través de un filtro de membrana RC de 0,45 µm. Luego, se descartan los primeros 2 mL de la disolución filtrada y se usa el filtrado como disolución de muestra.

2) Extracto: se pesan con precisión 1,36 g de dihidrogenofosfato de potasio y se disuelven en 1000 mL de agua, y se ajusta el pH a 3,0 usando ácido fosfórico.

3) Condición de temperatura: mantenida a $35\text{ }^{\circ}\text{C} \pm 0,5\text{ }^{\circ}\text{C}$

4) Método de análisis: método de HPLC

- Detector: absorciómetro UV (longitud de onda de medición: 225 nm)

- Columna: columna C18 5 µm/4,6 mm x 150 mm

- Fase móvil: tampón hidrogenofosfato + acetonitrilo

Se sometió a prueba la uniformidad de contenido de los gránulos previamente mezclados y los gránulos finales del ejemplo 1, el ejemplo 4 y el ejemplo comparativo 3 usando el método anterior. Los resultados se resumen en detalle en la tabla 5.

Debido a que el componente principal, la enavogliflozina, se distribuye en una cantidad muy pequeña (menor del 0,5 %) en el comprimido y que el tamaño de partícula promedio es pequeño, se espera que el tamaño de partícula promedio de la celulosa microcristalina usada en los gránulos previamente mezclados tenga una gran influencia sobre la uniformidad de contenido de los gránulos de componente principal y los comprimidos.

Se comprobó la uniformidad de contenido variando el tamaño de partícula promedio de la celulosa microcristalina usada en los gránulos previamente mezclados.

Como resultado, se determinó que la totalidad de los ejemplos 1 a 4 eran adecuados. En el ejemplo comparativo 3, en el que el tamaño de partícula promedio de la celulosa microcristalina era de 180 μm o más, se confirmó que el contenido de enavogliflozina en los gránulos y los comprimidos era notablemente no uniforme en comparación con el del ejemplo 1. Por tanto, cuando el tamaño de partícula promedio (D50) y la densidad aparente de la celulosa microcristalina usada en los gránulos previamente mezclados se ajustan a 130 μm o menos y a de 0,28 a 0,33, respectivamente (ejemplo 1), se determinó que es posible preparar comprimidos con la misma calidad.

[Tabla 5]

		Ejemplo 1	Ejemplo 4	Ejemplo comparativo 3
Uniformidad de contenido de los gránulos previamente mezclados	Promedio (%)	97,0	102,8	101,4
	DE	1,2	1,8	5,5
Uniformidad de contenido de los gránulos finales	Promedio (%)	96,3	100,3	101,0
	DE	0,7	1,8	5,2
Uniformidad de formulación	Valor de aceptación (%)	4,5	3,4	10,4

Preparación de material granular según la distribución de tamaño de partícula del excipiente en la parte posteriormente mezclada

Se buscó el tamaño de partícula del excipiente en los gránulos previamente mezclados y se buscó el tamaño de partícula más apropiado del excipiente para la parte posteriormente mezclada.

Se prepararon los comprimidos del ejemplo comparativo 4 y el ejemplo 5 de la misma manera que en el ejemplo 1, excepto porque la distribución de tamaño de partícula de la celulosa microcristalina usada en la parte posteriormente mezclada se cambió tal como se muestra en la tabla 6 a continuación.

[Tabla 6]

Procedimiento	Aditivo	Ejemplo comparativo 4	Ejemplo 5
----------------------	----------------	------------------------------	------------------

Gránulos previamente mezclados	Enavogliflozina	0,3	0,3
	Celulosa microcristalina (Vivapur 102)	50,0	50,0
	Hidroxipropilcelulosa	4,0	4,0
	Ácido silícico anhidro ligero	1,0	1,0
	Estearato de magnesio	0,5	0,5
Parte posteriormente mezclada	Celulosa microcristalina (Vivapur 101)	15,7	
	Celulosa microcristalina (Vivapur 200)		15,7
	Croscarmelosa de sodio	3,0	3,0
	Estearato de magnesio	0,5	0,5
Total		75	75

Ejemplo experimental 3: Evaluación de la uniformidad de contenido de los gránulos finales

Se evaluó la uniformidad de contenido de los gránulos finales para los comprimidos preparados en el ejemplo comparativo 4 y el ejemplo 5. Los resultados se muestran en la tabla 7 a continuación. En este caso, la uniformidad de contenido se evaluó de la misma manera que en el ejemplo experimental 2 anterior.

Se sometieron a prueba la uniformidad de contenido de los gránulos en la parte posteriormente mezclada y la uniformidad de contenido de los gránulos finales para los comprimidos del ejemplo comparativo 4 y el ejemplo 5 usando el método anterior. Como resultado, se confirmó que tanto el contenido en los gránulos finales como la uniformidad de formulación (uniformidad de contenido entre los comprimidos) fueron excelentes. Sin embargo, como en el ejemplo comparativo 4, se confirmó que cuanto más pequeño es el tamaño de partícula promedio de la celulosa microcristalina, más débil es la fluidez de los gránulos. Estos resultados se resumen en detalle en la tabla 7.

[Tabla 7]

		Ejemplo 1	Ejemplo comparativo 4	Ejemplo 5
Uniformidad de contenido de	Promedio (%)	96,3	102,1	102,2
	DE	0,7	1,9	1,7

gránulos finales				
Uniformidad de formulación	Valor de aceptación (%)	4,5	5,5	5,6
Fluidez de los gránulos	Índice de Carr (%)	23,3	27,7	22,7

Preparación de material granular según la razón de excipientes en los gránulos previamente mezclados y la parte posteriormente mezclada

En la preparación de un material granular en el que se mezclaron gránulos previamente mezclados y una parte posteriormente mezclada, se buscó la razón más apropiada del diluyente para los gránulos previamente mezclados y la parte posteriormente mezclada.

Se prepararon comprimidos de la misma manera que en el ejemplo 1, excepto porque las razones de celulosa microcristalina usada en los gránulos previamente mezclados y la parte posteriormente mezclada se usaron de manera diferente tal como se muestra en la tabla 8 a continuación.

[Tabla 8]

Procedimiento	Aditivo	Ejemplo 6	Ejemplo 7	Ejemplo comparativo 5
Gránulos previamente mezclados	Enavogliflozina	0,3	0,3	0,3
	Celulosa microcristalina (PH-102)	10,0	32,9	55,7
	Hidroxipropilcelulosa	4,0	4,0	4,0
	Ácido silícico anhidro ligero	1,0	1,0	1,0
	Estearato de magnesio	0,5	0,5	0,5
Parte posteriormente mezclada	Celulosa microcristalina (Vivapur 12)	55,7	32,8	10,0
	Croscarmelosa de sodio	3,0	3,0	3,0
	Estearato de magnesio	0,5	0,5	0,5
Total		75	75	75

Ejemplo experimental 4: Evaluación de la fluidez y la uniformidad de

contenido de los gránulos finales

Se evaluaron la fluidez y la uniformidad de contenido de los gránulos finales para los comprimidos preparados en el ejemplo 6, el ejemplo 7 y el ejemplo comparativo 5. Los resultados se muestran en la tabla 9 a continuación. En este caso, la uniformidad de contenido se evaluó de la misma manera que en el ejemplo experimental 2 anterior.

Se sometió a prueba la fluidez de los gránulos finales para los comprimidos del ejemplo 6, el ejemplo 7 y el ejemplo comparativo 5 usando el método anterior. Como resultado, puede observarse que la fluidez de los gránulos se volvió excelente a medida que aumentaba la proporción de la celulosa microcristalina en la parte posteriormente mezclada. En el caso de la uniformidad de contenido, puede observarse que la desviación de contenido (DE) también aumentaba a medida que aumentaba la proporción de la celulosa microcristalina en la parte posteriormente mezclada. Esto se resume en detalle en la tabla 9.

[Tabla 9]

		Ejemplo 1	Ejemplo 6	Ejemplo 7	Ejemplo comparativo 5
Fluidez de los gránulos	Índice de Carr (%)	23,3	20,6	22,5	26,0
Uniformidad de contenido de los gránulos finales	Promedio (%)	96,3	101,7	100,1	101,6
	DE	0,7	4,4	3,6	1,9
Uniformidad de formulación	Valor de aceptación (%)	4,5	13,8	11,4	5,3

Preparación de comprimidos según el peso molecular promedio en peso de la hidroxipropilcelulosa

Tal como se muestra en la tabla 10 a continuación, se prepararon comprimidos de la misma manera tal como se describió en el ejemplo 1, excepto porque se usó hidroxipropilcelulosa que tenía diversos pesos moleculares promedio en peso como aglutinante.

[Tabla 10]

	Peso molecular promedio en peso de la hidroxipropilcelulosa	Tipo y cantidad (mg) de otras materias primas
--	--	--

Ejemplo 1	140.000	Enavogliflozina 0,3 Celulosa microcristalina 65,7 Croscarmelosa 3,0 Ácido silícico anhidro ligero 1,0 Estearato de magnesio 1,0
Ejemplo 8	40.000	
Ejemplo comparativo 6	700.000	

Ejemplo experimental 5: Prueba de disolución

Se realizó una prueba de disolución para comparar las velocidades de disolución según el peso molecular promedio en peso de la hidroxipropilcelulosa como aglutinante. La prueba de disolución se realizó en las siguientes condiciones usando pH 1,2 como medio de disolución teniendo en cuenta el tiempo de concentración a la absorción máxima ($T_{m\acute{a}x}$) de la enavogliflozina y la solubilidad según el pH.

1) Método de disolución: método de disolución 2 de la Farmacopea de Corea (método de paletas)

2) Medio de disolución: pH 1,2

3) Cantidad de medio de disolución: 500 mL

4) Temperatura del recipiente de disolución: $37,5\text{ }^{\circ}\text{C} \pm 0,5\text{ }^{\circ}\text{C}$

5) Velocidad de la paleta: 50 rpm

6) Método de análisis: método de HPLC

- Detector: absorciómetro UV (longitud de onda de medición: 225 nm)

- Columna: columna C18 5 μm /4,6 mm x 150 mm

- Fase móvil: tampón hidrogenofosfato + acetonitrilo

Como resultado, en el caso del ejemplo comparativo 6 que usa el aglutinante, la hidroxipropilcelulosa, que tiene el peso molecular promedio en peso más alto de 700.000, como la velocidad de disolución inicial fue menor del 30 %, se retrasó la velocidad de disolución y la velocidad de disolución a los 30 minutos tampoco superó el 85 %. Debido a que la enavogliflozina es un componente que tiene un $T_{m\acute{a}x}$ de aproximadamente 1 hora, se espera que la disolución en el jugo gástrico tenga una influencia significativa sobre la biodisponibilidad. Por tanto, se determinó que la velocidad de disolución a pH 1,2 era particularmente importante, y el uso de hidroxipropilcelulosa que tiene un alto peso molecular promedio en peso de 200.000 o más como en el ejemplo comparativo 6 no es deseable en cuanto a biodisponibilidad porque tiene una influencia significativa sobre la velocidad de disolución inicial. Los resultados de cada evaluación de velocidad de disolución se muestran en detalle en la tabla 11 a continuación y en la figura 5.

[Tabla 11]

	Velocidad de disolución a los 5 minutos (%)		Velocidad de disolución a los 15 minutos (%)		Velocidad de disolución a los 30 minutos (%)	
	Media	Desviación estándar	Media	Desviación estándar	Media	Desviación estándar
Ejemplo 1	58,5	2,9	82,1	2,7	87,0	2,1
Ejemplo 8	51,7	2,2	77,4	2,8	85,8	3,2
Ejemplo comparativo 6	28,4	3,1	72,8	4,0	80,1	4,8