

COMPOSICIÓN FARMACÉUTICA QUE COMPRENDE ENAVOGLIFLOZINA Y METFORMINA

Campo técnico

La presente invención se refiere a una composición farmacéutica que incluye enavogliflozina y metformina.

Antecedentes de la técnica

La metformina, que es un agente hipoglucémico oral de la clase de biguanida, se usa ampliamente como tratamiento de primera línea para la diabetes. La metformina tiene un efecto mejorador de la glucosa en sangre, y ejerce uno de los conocidos mecanismos de acción a través de la activación de proteína cinasa activada por AMP (AMPK) en el hígado, lo que conduce a la inhibición de la gluconeogénesis, a la potenciación de la captación de glucosa en las células, y a la supresión del síndrome metabólico.

La metformina tiene excelentes efectos reductores de la hemoglobina glicada, menores efectos adversos, tales como aumento de peso o hipoglucemia, y reduce significativamente tanto la mortalidad relacionada con la diabetes como la mortalidad general. Sin embargo, la metformina puede provocar efectos secundarios gastrointestinales tales como diarrea, molestias abdominales, náuseas, y vómitos, y requiere precaución cuando se administra a pacientes con insuficiencia renal grave o insuficiencia hepática grave.

Dado que también son frecuentes casos en los que la glucemia no se regula sólo con metformina, habitualmente se han recetado fármacos de la clase de sulfonilurea como tratamiento de segunda línea para la diabetes. Sin embargo, los secretagogos de insulina tales como la sulfonilurea provocan una disminución de las células beta pancreáticas, lo que en última instancia conduce a una disminución de la secreción de insulina.

Además, también se usan agentes antidiabéticos orales, tales como un inhibidor de α -glucosidasa, un inhibidor de DPP4, y un inhibidor de SGLT-2, para la terapia de combinación con metformina.

Un inhibidor del cotransportador de sodio-glucosa 2 (SGLT2) es una nueva clase de agente antihiper glucémico. Un inhibidor de SGLT2 aumenta la excreción de glucosa a través

de un mecanismo independiente de insulina mediante la reducción de la reabsorción de glucosa en la nefrona proximal. En numerosos estudios se han demostrado la seguridad y la eficacia de los inhibidores de SGLT2 en el tratamiento de diabetes tipo 2.

Los fármacos que han sido aprobados hasta la fecha como inhibidores de SGLT2 incluyen dapagliflozina, empagliflozina, ipragliflozina, ertugliflozina, y enavogliflozina.

Se notificó que la enavogliflozina (nombre de compuesto: (2S,3R,4R,5S,6R)-2-(7-cloro-6-(4-ciclopropilbencil)-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)-6-(hidroximetil)tetrahydro-2H-piran-3,4,5-triol), un fármaco dado a conocer en la publicación de solicitud de patente estadounidense n.º 2015/0152075, mostraba un excelente efecto de reducción de glucosa en sangre a una dosis de tan sólo 0,3 mg, que es menos de una trigésima parte de la dosis de los inhibidores de SGLT2 convencionales.

La metformina puede administrarse a un máximo de 2.000 mg al día, y se ha desarrollado en formas de comprimido con concentraciones de dosis única de 500 mg, 750 mg, y 1.000 mg.

Como formulaciones para la terapia de combinación de metformina y un inhibidor de SGLT2, se han desarrollado una composición compuesta de metformina y dapagliflozina, y una composición compuesta de metformina y empagliflozina. Basándose en 1.000 mg de metformina, el contenido de dapagliflozina es de aproximadamente 10 mg, y el contenido de empagliflozina es de aproximadamente 12,5 mg.

Sin embargo, la dosis única de enavogliflozina es de 0,3 mg, que es tan sólo menos de aproximadamente una trigésima parte de la dosis de un inhibidor de SGLT2 convencional, y la enavogliflozina es difícil de implementar en una formulación de combinación a diferencia de las formulaciones de combinación que contienen metformina y un inhibidor de SGLT2 convencional.

El contenido de metformina por comprimido es de 500 a 1.000 mg, pero el contenido de enavogliflozina por comprimido es de 0,3 mg. La diferencia entre los contenidos de los principios activos es tan grande que es muy difícil mezclarlos de manera uniforme cuando se formulan para dar un comprimido de matriz única usando un método de formulación convencional. Además, la metformina es un fármaco que es altamente soluble en agua, y si

se formula como un comprimido general, puede provocar una excesiva reducción de la glucosa en sangre y trastornos gastrointestinales debido a la rápida liberación de fármaco y, por tanto, es necesario desarrollar una formulación de liberación sostenida que permita una disolución gradual. En este caso, debido a un agente de liberación sostenida hinchable de alta viscosidad usado para la liberación sostenida de metformina, existe un problema importante de que puede retrasarse la liberación de enavogliflozina, que debe liberarse inmediatamente y, por tanto, es difícil esperar que la metformina y la enavogliflozina se formulen como un comprimido de matriz única.

Aunque puede considerarse el caso de Xigduo de AstraZeneca, que es una formulación de combinación de dapagliflozina y metformina, que se formula como un comprimido bicapa, en comparación con la dosis más alta de Xigduo —10 mg de dapagliflozina y 1.000 mg de metformina— la diferencia de dosis entre 0,3 mg de enavogliflozina y 1.000 mg de metformina es demasiado grande, lo que dificulta la formulación de estos fármacos como un comprimido bicapa.

El peso total de la composición farmacéutica de un comprimido único de enavogliflozina dada a conocer en la solicitud de patente coreana n.º 10-2021-0130239 (documento de patente 1) es de 75 mg. Sin embargo, cuando la parte de enavogliflozina de la composición compuesta consiste en la composición del comprimido único, la cantidad total de la parte de enavogliflozina es menos de aproximadamente 1/13 de la cantidad total de la parte de metformina que incluye 1.000 mg de metformina. Debido a esto, es difícil satisfacer las condiciones de razón entre los fármacos primero y segundo requeridas en una prensa de comprimidos bicapa y, por tanto, es imposible siquiera intentar preparar un comprimido bicapa de una formulación de combinación con metformina basada en la composición del comprimido único de enavogliflozina.

Divulgación

Problema técnico

La presente invención se refiere a una composición compuesta para terapia de combinación de metformina y enavogliflozina.

Para proporcionar la composición compuesta de metformina y enavogliflozina que pueda resolver los problemas descritos anteriormente, se requiere una nueva composición de formulación que considere la diferencia de contenido entre los dos fármacos y, al mismo tiempo, la composición compuesta debe tener ser capaz de alcanzar una eficacia terapéutica equivalente a la terapia de combinación de un comprimido único de metformina y un comprimido único de enavogliflozina, que son fármacos de control.

Solución técnica

Como resultado de diversos estudios para formular una composición compuesta de metformina y enavogliflozina, los presentes inventores confirmaron que pueden resolverse los problemas descritos anteriormente cuando la composición de una composición farmacéutica es la siguiente.

Específicamente, la presente invención proporciona

una composición farmacéutica en una forma de dosificación única, que comprende un compartimento que incluye enavogliflozina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma y un compartimento que incluye metformina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, estando los compartimentos formulados de forma separada entre sí,

en la que el compartimento de enavogliflozina se incluye en de 10 a 20 partes en peso con respecto a 100 partes en peso de toda la composición farmacéutica, y

en el compartimento de enavogliflozina, la enavogliflozina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma se incluye en menos de 0,3 partes en peso con respecto a un total de 100 partes en peso del compartimento de enavogliflozina.

Tal como se describió anteriormente, dado que el contenido de enavogliflozina en la formulación es muy pequeño, es difícil implementar en una forma de dosificación de matriz única cuando se formula una composición compuesta con metformina. Por tanto, es preferible que la composición farmacéutica de forma individual se formule separando el compartimento que incluye enavogliflozina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma (a continuación en el presente documento, también denominado “compartimento de enavogliflozina” o “parte de enavogliflozina”) y el compartimento que incluye metformina

o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma (a continuación en el presente documento, también denominado “compartimento de metformina” o “parte de metformina”).

La enavogliflozina usada como principio activo en la presente invención puede sintetizarse con referencia a los documentos relacionados conocidos. En la presente invención, la enavogliflozina puede ser cristalina o amorfa. Por ejemplo, la enavogliflozina puede ser la forma cristalina A, la forma cristalina B, la forma cristalina C, la forma cristalina D o la forma cristalina E de enavogliflozina, o enavogliflozina amorfa, que se notifica que tienen los siguientes espectros de difracción de rayos X, según la publicación de solicitud de patente coreana sin examinar n.º 2017-0142904 o la solicitud de patente coreana n.º 2022-0123673.

Forma cristalina A: la forma cristalina con un espectro de difracción de rayos X (XRD) que tiene picos a valores de $2[\theta]$ seleccionados de $6,2^\circ \pm 0,2^\circ$, $7,2^\circ \pm 0,2^\circ$, $8,8^\circ \pm 0,2^\circ$, $17,6^\circ \pm 0,2^\circ$, $19,0^\circ \pm 0,2^\circ$, $22,5^\circ \pm 0,2^\circ$, y $25,1^\circ \pm 0,2^\circ$

Forma cristalina B: la forma cristalina con un espectro de difracción de rayos X (XRD) que tiene picos a valores de $2[\theta]$ seleccionados de $7,0^\circ \pm 0,2^\circ$, $14,9^\circ \pm 0,2^\circ$, $17,7^\circ \pm 0,2^\circ$, $18,8^\circ \pm 0,2^\circ$, $20,6^\circ \pm 0,2^\circ$, $21,8^\circ \pm 0,2^\circ$, y $23,5^\circ \pm 0,2^\circ$

Forma cristalina C: la forma cristalina con un espectro de difracción de rayos X (XRD) que tiene picos a valores de $2[\theta]$ seleccionados de $5,6^\circ \pm 0,2^\circ$, $7,3^\circ \pm 0,2^\circ$, $15,7^\circ \pm 0,2^\circ$, $17,2^\circ \pm 0,2^\circ$, $18,9^\circ \pm 0,2^\circ$, $21,2^\circ \pm 0,2^\circ$, y $21,9^\circ \pm 0,2^\circ$

Forma cristalina D: la forma cristalina con un espectro de difracción de rayos X (XRD) que tiene picos a valores de $2[\theta]$ seleccionados de $5,5^\circ \pm 0,2^\circ$, $7,2^\circ \pm 0,2^\circ$, $15,3^\circ \pm 0,2^\circ$, $17,2^\circ \pm 0,2^\circ$, $17,6^\circ \pm 0,2^\circ$, $18,9^\circ \pm 0,2^\circ$, y $21,1^\circ \pm 0,2^\circ$

Forma cristalina E: la forma cristalina con un espectro de difracción de rayos X (XRD) que tiene picos a valores de $2[\theta]$ seleccionados de $4,93^\circ \pm 0,2^\circ$, $6,12^\circ \pm 0,2^\circ$, $7,43^\circ \pm 0,2^\circ$, $8,89^\circ \pm 0,2^\circ$, $9,74^\circ \pm 0,2^\circ$, $14,79^\circ \pm 0,2^\circ$, $15,79^\circ \pm 0,2^\circ$, $16,11^\circ \pm 0,2^\circ$, $19,79^\circ \pm 0,2^\circ$, y $22,83^\circ \pm 0,2^\circ$

Cada una de las formas cristalinas A, B, C, D, y E pueden especificarse mediante los espectros de difracción de rayos X que tienen cuatro o más, por ejemplo, 4, 5, 6, 7, 8 o más, picos a los valores de $2[\theta]$ presentados.

En una realización de la presente invención, el tamaño de partícula promedio de la enavogliflozina puede ser de 15 μm o menos, y preferiblemente de 10 μm o menos. Cuando el tamaño de partícula promedio de la enavogliflozina es mayor de 15 μm , puede ser difícil lograr una tasa de disolución deseada.

En la presente invención, el compartimento de enavogliflozina se incluye en de 10 a 20 partes en peso con respecto a 100 partes en peso de toda la composición farmacéutica. Cuando se prepara normalmente una formulación de combinación con compartimentos separados, tal como un comprimido bicapa, la razón en peso de un primer compartimento de fármaco y un segundo compartimento de fármaco oscila entre 1:2 y 1:4. El intervalo anterior se debe a que cuando el peso total del compartimento de un fármaco con un contenido más pequeño es demasiado pequeño, el comprimido puede no comprimirse correctamente.

Cuando el compartimento de enavogliflozina se incluye en de 10 a 20 partes en peso con respecto a 100 partes en peso de toda la composición farmacéutica, el compartimento de metformina se incluye en de 90 a 80 partes en peso con respecto a 100 partes en peso de toda la composición farmacéutica. La razón en peso del compartimento de enavogliflozina : el compartimento de metformina es 10 a 20 : 90 a 80, que es diferente de la composición de una formulación con compartimentos separados convencional.

Además, en el compartimento de enavogliflozina, la enavogliflozina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma se incluye en menos de 0,3 partes en peso con respecto a un total de 100 partes en peso del compartimento de enavogliflozina. El contenido anterior es diferente al de la composición de un comprimido único de enavogliflozina (remítase al documento de patente 1, que contiene 0,3 mg de enavogliflozina del contenido total, 75 mg, de un comprimido), que incluye sólo enavogliflozina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma como principio activo.

Más específicamente, en la composición farmacéutica según la presente invención, el compartimento de enavogliflozina incluye enavogliflozina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, un excipiente, un disgregante, y un deslizante, y el compartimento de metformina incluye metformina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, un aglutinante, un agente de liberación sostenida, y un deslizante.

En una realización, el compartimento de enavogliflozina incluye un excipiente seleccionado del grupo que consiste en lactosa monohidratada; manitol; una mezcla de celulosa microcristalina y lactosa monohidratada; y una mezcla de celulosa microcristalina, manitol y almidón pregelatinizado.

El siguiente ejemplo muestra el cambio en la tasa de disolución de enavogliflozina según la selección de un excipiente. En el siguiente ejemplo, la lactosa monohidratada sola; el manitol solo; una mezcla de celulosa microcristalina y lactosa monohidratada; o una mezcla de celulosa microcristalina, manitol y almidón pregelatinizado usados como excipiente en el compartimento de enavogliflozina proporcionan una tasa de disolución equivalente para enavogliflozina cuando se compara con el comprimido único de enavogliflozina.

El excipiente se incluye en de 80 a 85 partes en peso con respecto a un total de 100 partes en peso del compartimento de enavogliflozina, pero la presente invención no se limita a ello.

En una realización de la presente invención, cuando el compartimento de enavogliflozina incluye lactosa monohidratada como excipiente, la lactosa monohidratada puede incluirse en de 40 a 100 partes en peso con respecto a un total de 100 partes en peso de todos los excipientes en el compartimento de enavogliflozina. Cuando la lactosa monohidratada se usa sola como excipiente, representa un total de 100 partes en peso del excipiente total, y cuando lactosa monohidratada se usa junto con celulosa microcristalina, puede usarse en 40 partes en peso o más y menos de 100 partes en peso con respecto a un total de 100 partes en peso de todos los excipientes.

En una realización de la presente invención, cuando el compartimento de enavogliflozina incluye manitol como excipiente, el manitol puede incluirse en de 20 a 100 partes en peso con respecto a un total de 100 partes en peso de todos los excipientes en el compartimento de enavogliflozina. Cuando el manitol se usa solo como excipiente, representa un total de 100 partes en peso de todos los excipientes, y cuando el manitol se usa junto con celulosa microcristalina y almidón pregelatinizado, puede usarse en 20 partes en

peso o más y menos de 100 partes en peso con respecto a un total de 100 partes en peso de todos los excipientes.

En una realización de la presente invención, cuando el compartimento de enavogliflozina incluye celulosa microcristalina como excipiente, un contenido excesivamente grande de la celulosa microcristalina reduce la disolución de enavogliflozina y no es preferible usarla sola como excipiente, y es preferible usarla en una mezcla de celulosa microcristalina y lactosa monohidratada; o una mezcla de celulosa microcristalina, manitol, y almidón pregelatinizado. La celulosa microcristalina puede incluirse en menos de 65 partes en peso con respecto a un total de 100 partes en peso de todos los excipientes en el compartimento de enavogliflozina, pero la presente invención no se limita a ello.

En una realización de la presente invención, cuando el compartimento de enavogliflozina incluye almidón pregelatinizado como excipiente, el almidón pregelatinizado puede incluirse en de 5 a 40 partes en peso con respecto a un total de 100 partes en peso de todos los excipientes en el compartimento de enavogliflozina.

En otra realización, cuando el compartimento de enavogliflozina incluye celulosa microcristalina, manitol, y almidón pregelatinizado como excipientes, el manitol puede incluirse en de 20 a 65 partes en peso con respecto a un total de 100 partes en peso de todos los excipientes en el compartimento de enavogliflozina.

En otra realización, cuando el compartimento de enavogliflozina incluye celulosa microcristalina, manitol, y almidón pregelatinizado como excipientes, la celulosa microcristalina, el manitol y el almidón pregelatinizado pueden incluirse en una razón en peso de 1:1 a 1,5:0,15 a 1,5 en el compartimento de enavogliflozina. Según la presente invención, se dilucida que, cuando se incluye en un alto contenido en el compartimento de enavogliflozina, la celulosa microcristalina tiende a dificultar la disolución de enavogliflozina y a reducir la disolución dado que no se disuelve fácilmente en agua, en comparación con otros componentes. El manitol y el almidón pregelatinizado pueden compensar las desventajas de la celulosa microcristalina y mejorar la tasa de disolución de enavogliflozina.

En una realización de la presente invención, el compartimento de enavogliflozina puede incluir un disgregante seleccionado del grupo que consiste en croscarmelosa sódica, glicolato sódico de almidón, crospovidona, e hidroxipropilcelulosa de baja sustitución. El disgregante puede incluirse en de 5 a 20 partes en peso con respecto a un total de 100 partes en peso del compartimento de enavogliflozina. Según el siguiente ejemplo, cuando el contenido del disgregante en el compartimento de enavogliflozina es de 25 partes en peso o más, la enavogliflozina no logra la tasa de disolución del 80 % o más en el plazo de 10 minutos ni la tasa de disolución final del 85 % o más, lo que indica un perfil de disolución desfavorable en cuanto a biodisponibilidad. Esto se debe a que el uso excesivo del disgregante puede en realidad ralentizar el tiempo de disgregación y reducir la tasa de disolución.

En una realización de la presente invención, el compartimento de enavogliflozina incluye uno o más de ácido silícico anhidro ligero y talco como deslizante, y el deslizante puede incluirse en de 1,5 a 3 partes en peso con respecto a un total de 100 partes en peso del compartimento de enavogliflozina.

Mientras tanto, en una realización de la presente invención, el compartimento de metformina incluye carboximetilcelulosa sódica, povidona, o una mezcla de las mismas como aglutinante, y el aglutinante puede incluirse en de 2 a 5 partes en peso con respecto a un total de 100 partes en peso del compartimento de metformina.

En otra realización, el compartimento de metformina incluye uno o más de hidroxipropilmetilcelulosa y polietileno oxidado como agente de liberación sostenida, y el agente de liberación sostenida puede incluirse en de 15 a 40 partes en peso con respecto a un total de 100 partes en peso del compartimento de metformina.

La hidroxipropilmetilcelulosa tiene preferiblemente una viscosidad promedio de 100.000 mPa·s (75.000 - 140.000 mPa·s) a 200.000 mPa·s (150.000 - 280.000 mPa·s) en una solución al 2 % p/p, y el polietileno oxidado tiene preferiblemente un peso molecular promedio de 2.000.000 a 5.000.000. Cuando la viscosidad de la hidroxipropilcelulosa y el peso molecular del polietileno oxidado son bajos, la formación incompleta de una matriz polimérica para liberación sostenida puede afectar a la tasa de liberación del fármaco.

En una realización de la presente invención, el compartimento de metformina puede incluir estearato de magnesio como deslizante en de 0,5 a 1 partes en peso con respecto a un total de 100 partes en peso del compartimento de metformina.

Tal como se da a conocer en el documento de patente 1, debido a las características del fármaco, el compartimento de enavogliflozina tiene un $T_{\text{máx}}$ de 1 a 2 horas, y para lograr una $C_{\text{máx}}$ y un AUC apropiadas, el fármaco se formula preferiblemente como un tipo de liberación inmediata.

Preferiblemente, en la composición farmacéutica según la presente invención, la tasa de disolución de la enavogliflozina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma en una solución de disolución de pH 1,2 después de 10 minutos puede ser del 75 % o más, y preferiblemente del 80 % o más del contenido total de la enavogliflozina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma.

Preferiblemente, en la composición farmacéutica según la presente invención, la tasa de disolución de la enavogliflozina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma en una solución de disolución de pH 1,2 después de 45 minutos puede ser del 80 % o más, y preferiblemente del 85 % o más del contenido total de la enavogliflozina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma.

Por otro lado, dado que la tasa de disolución del principio activo en la composición farmacéutica afecta a la concentración máxima en sangre ($C_{\text{máx}}$) y al área bajo la curva de concentración en sangre-tiempo (AUC) durante la administración del fármaco, con el propósito de lograr una $C_{\text{máx}}$ y un AUC apropiadas, es importante ajustar la tasa de disolución de la composición farmacéutica. Dado que la enavogliflozina tiene un $T_{\text{máx}}$ de 1 a 2 horas, la tasa de absorción de fármaco anterior se considera importante. La tasa de disolución se midió en las condiciones de una solución de disolución de pH 1,2 según el método de ensayo de disolución 2 (método de paleta). Para las condiciones específicas, pueden consultarse los siguientes ejemplos experimentales.

Cuando se formula como un comprimido convencional, el compartimento de metformina puede provocar una excesiva hipoglucemia y trastorno gastrointestinal debido a

la rápida liberación de fármaco, por lo que se formula preferiblemente como un tipo de liberación sostenida.

Preferiblemente, en la composición farmacéutica según la presente invención, la tasa de disolución de la metformina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma en una solución de disolución de pH 6,8 después de 1 hora puede ser del 15 al 35 %, y preferiblemente del 20 % o más del contenido total de la metformina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma.

Preferiblemente, en la composición farmacéutica según la presente invención, la tasa de disolución de la metformina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma en una solución de disolución de pH 6,8 después de 3 horas puede ser del 40 al 60 %, y preferiblemente del 45 % o más del contenido total de la metformina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma.

Preferiblemente, en la composición farmacéutica según la presente invención, la tasa de disolución de la metformina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma en una solución de disolución de pH 6,8 después de 12 horas puede ser del 80 % o más, y preferiblemente del 85 % o más del contenido total de la metformina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma.

La metformina tiene un $T_{\text{máx}}$ de aproximadamente 4 horas cuando se administra antes de una comida y de aproximadamente 6 horas cuando se administra después de una comida; por tanto, la tasa de absorción intestinal de fármaco se considera crucial. La tasa de disolución se mide en las condiciones de una solución de disolución de pH 6,8 según el método de ensayo de disolución 1 (método de cesta giratoria) de la Farmacopea Coreana. Las condiciones específicas se enumeran en los siguientes ejemplos experimentales.

La composición farmacéutica según la presente invención puede incluir además aditivos farmacéuticamente aceptables distintos de los componentes descritos anteriormente. Los ejemplos de los aditivos incluyen deslizantes y agentes colorantes.

Los deslizantes incluyen ácido esteárico, un 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 blanca, óxido de titanio,

celulosa microcristalina, macrogol 4000 y 6000, miristato de isopropilo, hidrogenofosfato de calcio, y una mezcla de los mismos.

En una realización de la presente invención, el compartimento de enavogliflozina incluye un granulado en el que se mezclan gránulos mezclados previamente que incluyen enavogliflozina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma con una parte mezclada posteriormente.

Los presentes inventores confirmaron que, en el proceso de estudiar la formulación de enavogliflozina, se confirmó que es ventajosa en cuanto a uniformidad de contenido de fármaco y uniformidad de formulación para preparar gránulos y formularlos como un comprimido.

Los gránulos en el compartimento de enavogliflozina se preparan mezclando los gránulos mezclados previamente con la parte mezclada posteriormente.

Los gránulos mezclados previamente pueden incluir enavogliflozina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, un excipiente, y un deslizante. Además, la parte mezclada posteriormente puede incluir un excipiente, un disgregante, y un deslizante.

El excipiente, el disgregante, y el deslizante en el compartimento de enavogliflozina son los mismos que se describieron anteriormente, y se omitirá su descripción para evitar una descripción por duplicado.

En una realización de la presente invención, cada uno de los gránulos mezclados previamente y la parte mezclada posteriormente en el compartimento de enavogliflozina pueden incluir uno o más excipientes.

En una realización de la presente invención, en el compartimento de enavogliflozina, los gránulos mezclados previamente pueden incluir celulosa microcristalina, y la parte mezclada posteriormente puede incluir manitol y almidón pregelatinizado.

La razón en peso del excipiente en los gránulos mezclados previamente y el excipiente en la parte mezclada posteriormente en el compartimento de enavogliflozina puede oscilar entre 1:1 y 1:4.

A medida que aumenta la proporción de celulosa microcristalina en los gránulos mezclados previamente en el compartimento de enavogliflozina, puede disminuir la tasa de

disolución; por tanto, se confirma que es preferible ajustar la razón en peso dentro de un intervalo apropiado.

Los gránulos en el compartimento de enavogliflozina en la composición farmacéutica de la presente invención pueden ser gránulos secos, pero la presente invención no se limita a ello. La granulación en seco permite la formación de gránulos con una distribución de tamaño de partícula adecuada, lo que permite una excelente fluidez y capacidad de moldeo por compresión durante la formación de comprimidos, minimizando la variación de peso entre los comprimidos individuales. El granulado seco desempeña un papel importante en la preparación de un comprimido bicapa que tiene un contenido uniforme de enavogliflozina. En otra realización, el granulado puede ser un granulado húmedo.

En una realización de la presente invención, el compartimento de metformina incluye un granulado en el que se mezclan gránulos mezclados previamente que incluyen metformina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma con una parte mezclada posteriormente.

El compartimento de metformina se forma preferiblemente en un granulado húmedo o seco para evitar diversos problemas durante el procedimiento de formación, tales como defectos de formación de comprimidos y defectos de recubrimiento debido al contenido muy alto y a las propiedades físicas deficientes de la metformina, que es el componente principal.

El granulado en el compartimento de metformina puede ser un granulado húmedo, pero la presente invención no se limita a ello. Alternativamente, el granulado puede ser un granulado seco.

El granulado en el compartimento de metformina se prepara mezclando gránulos mezclados previamente con una parte mezclada posteriormente.

Los gránulos mezclados previamente pueden incluir metformina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma y un aglutinante. Además, la parte mezclada posteriormente puede incluir un agente de liberación sostenida y un deslizante.

El aglutinante, el agente de liberación sostenida, y el deslizante en el compartimento de metformina son los mismos que se describieron anteriormente y, por tanto, se omitirá su descripción para evitar una descripción por duplicado.

Mientras tanto, en la presente invención, la composición farmacéutica puede tener una forma de dosificación para administración oral, tal como un comprimido. En una realización de la presente invención, la composición farmacéutica puede formularse como un comprimido. En una realización preferible, la composición farmacéutica puede formularse como un comprimido bicapa.

En una realización de la presente invención, la composición farmacéutica puede incluir enavogliflozina en una dosis de 0,1 a 0,5 mg, y preferiblemente de 0,15 a 0,3 mg.

En una realización preferible, la composición farmacéutica puede incluir metformina en una dosis de 500 a 1.000 mg. Preferiblemente, la composición farmacéutica puede incluir metformina en una dosis de 500, 750, ó 1.000 mg.

La composición farmacéutica según la presente invención puede administrarse una vez al día, pero la presente invención no se limita a ello.

Efectos ventajosos

Una composición farmacéutica según la presente invención permite lograr una excelente formulación que proporciona un nivel de eficacia equivalente a la terapia de combinación de un comprimido único de metformina y un comprimido único de enavogliflozina, a pesar de la diferencia significativa de contenido entre metformina y enavogliflozina.

Descripción de los dibujos

La figura 1 es un gráfico que compara las tasas de disolución de enavogliflozina en las formulaciones de los ejemplos 1 a 4 y los ejemplos comparativos 1 y 2 con la de un fármaco de control en las condiciones de pH 1,2.

La figura 2 es un gráfico que compara las tasas de disolución de enavogliflozina en las formulaciones de los ejemplos 1, 5 y 6 y el ejemplo comparativo 3 con la de un fármaco de control en las condiciones de pH 1,2.

La figura 3 es un gráfico que compara las tasas de disolución de enavogliflozina en las formulaciones de los ejemplos 1 y 7 a 10 y el ejemplo comparativo 4 con la de un fármaco de control en las condiciones de pH 1,2.

La figura 4 es un gráfico que compara las tasas de disolución de clorhidrato de metformina en las formulaciones de los ejemplos 1 y 11 a 17 con la de un fármaco de control en las condiciones de pH 1,2.

Modos de la invención

A continuación en el presente documento, se presentan ejemplos preferidos para ayudar en la comprensión de la presente invención, pero los siguientes ejemplos sólo pretenden ilustrar la presente invención y el alcance de la presente invención no se limita a los siguientes ejemplos. Además, aunque la memoria descriptiva describe muestras y métodos preferidos, también se incluyen métodos similares o equivalentes dentro del alcance de la presente invención.

Ejemplos

Ejemplo 1

Etapas 1: Preparación de gránulos que incluyen enavogliflozina

Se prepararon gránulos que incluían enavogliflozina según la composición de la parte de enavogliflozina en la tabla 1 a continuación. Se mezcló la enavogliflozina con celulosa microcristalina, ácido silícico anhidro ligero, y talco, y se preparó un producto compacto en forma de placa usando gránulos secos, y luego se molió usando un dispositivo Comil para producir un granulado seco. Después de eso, se mezcló el granulado seco con manitol, almidón pregelatinizado, croscarmelosa sódica, talco, y una mezcla de pigmentos para preparar gránulos de enavogliflozina.

Etapas 2: Preparación de gránulos que incluyen clorhidrato de metformina

Se prepararon gránulos que incluían clorhidrato de metformina según la composición de la parte de metformina en la tabla 1 a continuación. Se mezclaron el clorhidrato de metformina y la carboximetilcelulosa sódica, se combinaron usando agua como solución de aglutinación, y se secaron. Se tamizó el material secado resultante para preparar gránulos húmedos, y luego se añadieron hidroxipropilmetilcelulosa (viscosidad promedio: 100.000 mPa·s) y estearato de magnesio y se mezclaron con los gránulos húmedos para preparar gránulos de clorhidrato de metformina.

Etapa 3: Preparación de comprimido de combinación

Se preparó un comprimido de combinación bicapa, que incluía 1.000 mg de clorhidrato de metformina y 0,3 mg de enavogliflozina, comprimiéndolos para dar un comprimido bicapa que incluía gránulos de clorhidrato de metformina como primera capa y gránulos de enavogliflozina como segunda capa usando una prensa de comprimidos bicapa.

Tabla 1

	Componente	Ejemplo 1
Parte de enavogliflozina	Enavogliflozina	0,3
	Celulosa microcristalina	55,0
	Manitol	70,0
	Almidón pregelatinizado	40,0
	Croscarmelosa sódica	30,0
	Ácido silícico anhidro ligero	2,0
	Talco	2,5
	Mezcla de pigmentos, naranja	0,2
Parte de HCl de metformina	HCl de metformina	1.000,0
	Carboximetilcelulosa sódica	50,0
	Hidroxipropilmetilcelulosa	300,0
	Estearato de magnesio	10,0

Ejemplos comparativos 1 y 2

Etapa 1: Preparación de gránulos que incluyen enavogliflozina

Se prepararon gránulos que incluían enavogliflozina según la composición de la parte de enavogliflozina en la tabla 2 a continuación.

Se mezcló la enavogliflozina con celulosa microcristalina, ácido silícico anhidro ligero, y talco, y se preparó un producto compacto en forma de placa usando gránulos secos, y luego se molió usando un dispositivo Comil para producir un granulado seco. Se mezcló el

granulado seco con croscarmelosa sódica, talco, y una mezcla de pigmentos para preparar gránulos de enavogliflozina del ejemplo comparativo 1.

Se mezcló la enavogliflozina con almidón pregelatinizado, ácido silícico anhidro ligero y talco, y se preparó un producto compacto en forma de placa usando gránulos secos, y luego se molió usando un dispositivo Comil para producir un granulado seco. Se mezcló el granulado seco con almidón pregelatinizado, croscarmelosa sódica, talco, y una mezcla de pigmentos para preparar gránulos de enavogliflozina del ejemplo comparativo 2.

Etapas 2: Preparación de gránulos que incluyen clorhidrato de metformina

Se prepararon gránulos que incluían clorhidrato de metformina según la composición de la parte de metformina en la tabla 2 a continuación. Se mezclaron el clorhidrato de metformina y la carboximetilcelulosa sódica, se combinaron usando agua como solución de aglutinación, y se secaron. Se tamizó el material secado resultante para preparar gránulos húmedos, y luego se añadieron hidroxipropilmetilcelulosa (viscosidad promedio: 100.000 mPa·s) y estearato de magnesio y se mezclaron con los gránulos húmedos para preparar gránulos de clorhidrato de metformina.

Etapas 3: Preparación de comprimido de combinación

Se preparó un comprimido de combinación bicapa, que incluía 1.000 mg de clorhidrato de metformina y 0,3 mg de enavogliflozina, comprimiéndolos para dar un comprimido bicapa que incluía gránulos de clorhidrato de metformina como primera capa y gránulos de enavogliflozina como segunda capa usando una prensa de comprimidos bicapa de la misma manera que en el ejemplo 1.

Tabla 2

	Componente	Ejemplo comparativo 1	Ejemplo comparativo 2
Parte de enavogliflozina	Enavogliflozina	0,3	0,3
	Celulosa microcristalina	165,0	
	Almidón pregelatinizado		165,0
	Croscarmelosa sódica	30,0	30,0

	Ácido silícico anhidro ligero	2,0	2,0
	Talco	2,5	2,5
	Mezcla de pigmentos, naranja	0,2	0,2
Parte de HCl de metformina	HCl de metformina	1.000,0	1.000,0
	Carboximetilcelulosa sódica	50,0	50,0
	Hidroxipropilmetilcelulosa	300,0	300,0
	Estearato de magnesio	10,0	10,0

Ejemplos 2 a 4

Etapa 1: Preparación de gránulos que incluyen enavogliflozina

Se prepararon gránulos que incluían enavogliflozina según la composición de la parte de enavogliflozina en la tabla 3 a continuación.

Se mezcló la enavogliflozina con celulosa microcristalina, lactosa monohidratada, ácido silícico anhidro ligero, y talco, y se preparó un producto compacto en forma de placa usando gránulos secos, y luego se molió usando un dispositivo Comil para producir un granulado seco. Se mezcló el granulado seco con croscarmelosa sódica, talco, y una mezcla de pigmentos para preparar gránulos de enavogliflozina del ejemplo 2.

Se mezcló la enavogliflozina con lactosa monohidratada, ácido silícico anhidro ligero, y talco, y se preparó un producto compacto en forma de placa usando gránulos secos, y luego se molió usando un dispositivo Comil para producir un granulado seco. Se mezcló el granulado seco con almidón pregelatinizado, croscarmelosa sódica, talco, y una mezcla de pigmentos para preparar gránulos de enavogliflozina del ejemplo 3.

Se mezcló la enavogliflozina con manitol, ácido silícico anhidro ligero, y talco, y se preparó un producto compacto en forma de placa usando gránulos secos, y luego se molió usando un dispositivo Comil para producir un granulado seco. Se mezcló el granulado seco con manitol, croscarmelosa sódica, talco, y una mezcla de pigmentos para preparar gránulos de enavogliflozina del ejemplo 3.

Etapa 2: Preparación de gránulos que incluyen clorhidrato de metformina

Se prepararon gránulos que incluían clorhidrato de metformina según la composición de la parte de metformina en la tabla 3 a continuación. Se mezclaron el clorhidrato de metformina y la carboximetilcelulosa sódica, se combinaron usando agua como solución de aglutinación, y se secaron. Se tamizó el material secado resultante para preparar gránulos húmedos, y luego se añadieron hidroxipropilmetilcelulosa (viscosidad promedio: 100.000 mPa·s) y estearato de magnesio y se mezclaron con los gránulos húmedos para preparar gránulos de clorhidrato de metformina.

Etapa 3: Preparación de comprimido de combinación

Se preparó un comprimido de combinación bicapa, que incluía 1.000 mg de clorhidrato de metformina y 0,3 mg de enavogliflozina, comprimiéndolos para dar un comprimido bicapa que incluía gránulos de clorhidrato de metformina como primera capa y gránulos de enavogliflozina como segunda capa usando una prensa de comprimidos bicapa de la misma manera que en el ejemplo 1.

Tabla 3

	Componente	Ejemplo 2	Ejemplo 3	Ejemplo 4
Parte de enavogliflozina	Enavogliflozina	0,3	0,3	0,3
	Celulosa microcristalina	82,5		
	Lactosa monohidratada	82,5	165,0	
	Manitol			165,0
	Croscarmelosa sódica	30	30,0	30,0
	Ácido silícico anhidro ligero	2	2,0	2,0
	Talco	2,5	2,5	2,5
	Mezcla de pigmentos, naranja	0,2	0,2	0,2
Parte de HCl de metformina	HCl de metformina	1.000,0	1.000,0	1.000,0
	Carboximetilcelulosa sódica	50,0	50,0	50,0
	Hidroxipropilmetilcelulosa	300,0	300,0	300,0
	Estearato de magnesio	10,0	10,0	10,0

Ejemplo comparativo 3

Etapas 1: Preparación de gránulos que incluyen enavogliflozina

Se prepararon gránulos que incluían enavogliflozina según la composición de la parte de enavogliflozina en la tabla 4 a continuación.

Se mezcló la enavogliflozina con celulosa microcristalina, ácido silícico anhidro ligero, y talco, y se preparó un producto compacto en forma de placa usando gránulos secos, y luego se molió usando un dispositivo Comil para producir un granulado seco. Se mezcló el granulado seco con manitol, almidón pregelatinizado, croscarmelosa sódica, talco, y una mezcla de pigmentos para preparar gránulos de enavogliflozina del ejemplo comparativo 3.

Etapas 2: Preparación de gránulos que incluyen clorhidrato de metformina

Se prepararon gránulos que incluían clorhidrato de metformina según la composición de la parte de metformina en la tabla 4 a continuación.

Se mezcló el clorhidrato de metformina con carboximetilcelulosa sódica, se combinaron con agua como solución de aglutinación, y luego se secaron. Se tamizó el material secado para preparar gránulos húmedos, y se añadieron hidroxipropilmetilcelulosa (viscosidad promedio: 100.000 mPa·s) y estearato de magnesio y se mezclaron con los gránulos húmedos para preparar gránulos de clorhidrato de metformina.

Etapas 3: Preparación de comprimido de combinación

Se preparó un comprimido de combinación bicapa, que incluía 1.000 mg de clorhidrato de metformina y 0,3 mg de enavogliflozina, comprimiéndolos para dar un comprimido bicapa que incluía gránulos de clorhidrato de metformina como primera capa y gránulos de enavogliflozina como segunda capa usando una prensa de comprimidos bicapa de la misma manera que en el ejemplo 1.

Tabla 4

	Componente	Ejemplo comparativo
		3
Parte de enavogliflozina	Enavogliflozina	0,3
	Celulosa microcristalina	55

	Manitol	10
	Almidón pregelatinizado	100
	Croscarmelosa sódica	30
	Ácido silícico anhidro ligero	2
	Talco	2,5
	Mezcla de pigmentos, naranja	0,2
Parte de HCl de metformina	HCl de metformina	1.000,0
	Carboximetilcelulosa sódica	50,0
	Hidroxipropilmetilcelulosa	300,0
	Estearato de magnesio	10,0

Ejemplos 5 y 6

Etapas 1: Preparación de gránulos que incluyen enavogliflozina

Se prepararon gránulos que incluían enavogliflozina según la composición de la parte de enavogliflozina en la tabla 5 a continuación.

Se mezcló la enavogliflozina con celulosa microcristalina, ácido silícico anhidro ligero, y talco, y se preparó un producto compacto en forma de placa usando gránulos secos, y luego se molió usando un dispositivo Comil para producir un granulado seco. Se mezcló el granulado seco con manitol, almidón pregelatinizado, croscarmelosa sódica, talco, y una mezcla de pigmentos para preparar gránulos de enavogliflozina de los ejemplos 5 y 6.

Etapas 2: Preparación de gránulos que incluyen clorhidrato de metformina

Se prepararon gránulos que incluían clorhidrato de metformina según la composición de la parte de metformina en la tabla 5 a continuación.

Se mezcló el clorhidrato de metformina con carboximetilcelulosa sódica, se combinaron con agua como solución de aglutinación, y luego se secaron. Se tamizó el material secado para preparar gránulos húmedos, y se añadieron hidroxipropilmetilcelulosa (viscosidad promedio: 100.000 mPa·s) y estearato de magnesio y se mezclaron con los gránulos húmedos para preparar gránulos de clorhidrato de metformina.

Etapas 3: Preparación de comprimido de combinación

Se preparó un comprimido de combinación bicapa, que incluía 1.000 mg de clorhidrato de metformina y 0,3 mg de enavogliflozina, comprimiéndolos para dar un comprimido bicapa que incluía gránulos de clorhidrato de metformina como primera capa y gránulos de enavogliflozina como segunda capa usando una prensa de comprimidos bicapa de la misma manera que en el ejemplo 1.

Tabla 5

	Componente	Ejemplo 5	Ejemplo 6
Parte de enavogliflozina	Enavogliflozina	0,3	0,3
	Celulosa microcristalina	55,0	55,0
	Manitol	100,0	40,0
	Almidón pregelatinizado	10,0	70,0
	Croscarmelosa sódica	30,0	30,0
	Ácido silícico anhidro ligero	2,0	2,0
	Talco	2,5	2,5
	Mezcla de pigmentos, naranja	0,2	0,2
Parte de HCl de metformina	HCl de metformina	1.000,0	1.000,0
	Carboximetilcelulosa sódica	50,0	50,0
	Hidroxipropilmetilcelulosa	300,0	300,0
	Estearato de magnesio	10,0	10,0

Ejemplo comparativo 4

Etapas 1: Preparación de gránulos que incluyen enavogliflozina

Se prepararon gránulos que incluían enavogliflozina según la composición de la parte de enavogliflozina en la tabla 6 a continuación.

Se mezcló la enavogliflozina con celulosa microcristalina, ácido silícico anhidro ligero, y talco, y se preparó un producto compacto en forma de placa usando gránulos secos, y luego se molió usando un dispositivo Comil para producir un granulado seco. Se mezcló el granulado seco con manitol, almidón pregelatinizado, croscarmelosa sódica, talco, y una mezcla de pigmentos para preparar gránulos de enavogliflozina del ejemplo comparativo 4.

Etapas 2: Preparación de gránulos que incluyen clorhidrato de metformina

Se prepararon gránulos que incluían clorhidrato de metformina según la composición de la parte de metformina en la tabla 6 a continuación.

Se mezcló el clorhidrato de metformina con carboximetilcelulosa sódica, se combinaron con agua como solución de aglutinación, y luego se secaron. Se tamizó el material secado para preparar gránulos húmedos, y se añadieron hidroxipropilmetilcelulosa (viscosidad promedio: 100.000 mPa·s) y estearato de magnesio y se mezclaron con los gránulos húmedos para preparar gránulos de clorhidrato de metformina.

Etapas 3: Preparación de comprimido de combinación

Se preparó un comprimido de combinación bicapa, que incluía 1.000 mg de clorhidrato de metformina y 0,3 mg de enavogliflozina, comprimiéndolos para dar un comprimido bicapa que incluía gránulos de clorhidrato de metformina como primera capa y gránulos de enavogliflozina como segunda capa usando una prensa de comprimidos bicapa de la misma manera que en el ejemplo 1.

Tabla 6

	Componente	Ejemplo comparativo 4
Parte de enavogliflozina	Enavogliflozina	0,3
	Celulosa microcristalina	55
	Manitol	70
	Almidón pregelatinizado	40
	Croscarmelosa sódica	50

	Ácido silícico anhidro ligero	2,0
	Talco	2,5
	Mezcla de pigmentos, naranja	0,2
Parte de HCl de metformina	HCl de metformina	1.000,0
	Carboximetilcelulosa sódica	50,0
	Hidroxipropilmetilcelulosa	300,0
	Estearato de magnesio	10,0

Ejemplos 7 a 10

Etapas 1: Preparación de gránulos que incluyen enavogliflozina

Se prepararon gránulos que incluían enavogliflozina según la composición de la parte de enavogliflozina en la tabla 7 a continuación.

Se mezcló la enavogliflozina con celulosa microcristalina, ácido silícico anhidro ligero, y talco, y se preparó un producto compacto en forma de placa usando gránulos secos, y luego se molió usando un dispositivo Comil para producir un granulado seco. Se mezcló el granulado seco con manitol, almidón pregelatinizado, croscarmelosa sódica, talco, y una mezcla de pigmentos para preparar gránulos de enavogliflozina del ejemplo 7.

Se prepararon gránulos de enavogliflozina del ejemplo 8 mezclando el granulado seco con manitol, almidón pregelatinizado, glicolato sódico de almidón, talco, y una mezcla de pigmentos.

Se prepararon gránulos de enavogliflozina del ejemplo 9 mezclando el granulado seco con manitol, almidón pregelatinizado, crospovidona, talco, y una mezcla de pigmentos.

Se prepararon gránulos de enavogliflozina del ejemplo 10 mezclando el granulado seco con manitol, almidón pregelatinizado, e hidroxipropilcelulosa de baja sustitución.

Etapas 2: Preparación de gránulos que incluyen clorhidrato de metformina

Se prepararon gránulos que incluían clorhidrato de metformina según la composición de la parte de metformina en la tabla 7 a continuación.

Se mezcló el clorhidrato de metformina con carboximetilcelulosa sódica, se combinaron con agua como solución de aglutinación, y luego se secaron. Se tamizó el material secado para preparar gránulos húmedos, y se añadieron hidroxipropilmetilcelulosa (viscosidad promedio: 100.000 mPa·s) y estearato de magnesio y se mezclaron con los gránulos húmedos para preparar gránulos de clorhidrato de metformina.

Etapas 3: Preparación de comprimido de combinación

Se preparó un comprimido de combinación bicapa, que incluía 1.000 mg de clorhidrato de metformina y 0,3 mg de enavogliflozina, comprimiéndolos para dar un comprimido bicapa que incluía gránulos de clorhidrato de metformina como primera capa y gránulos de enavogliflozina como segunda capa usando una prensa de comprimidos bicapa de la misma manera que en el ejemplo 1.

Tabla 7

	Componente	Ejemplo 7	Ejemplo 8	Ejemplo 9	Ejemplo 10
Parte de enavogliflozina	Enavogliflozina	0,3	0,3	0,3	0,3
	Celulosa microcristalina	55,0	55,0	55,0	55,0
	Manitol	70,0	70,0	70,0	70,0
	Almidón pregelatinizado	40,0	40,0	40,0	40,0
	Croscarmelosa sódica	10,0	-	-	-
	Glicolato sódico de almidón	-	30,0	-	-
	Crospovidona	-	-	30,0	-
	Hidroxipropilcelulosa de baja sustitución	-	-	-	30,0
	Ácido silícico anhidro ligero	2,0	2,0	2,0	2,0
	Talco	2,5	2,5	2,5	2,5
	Mezcla de pigmentos, naranja	0,2	0,2	0,2	0,2
	HCl de metformina	1.000,0	1.000,0	1.000,0	1.000,0

Parte de HCl de metformina	Carboximetilcelulosa sódica	50,0	50,0	50,0	50,0
	Hidroxipropilmetilcelulosa	300,0	300,0	300,0	300,0
	Estearato de magnesio	10,0	10,0	10,0	10,0

Ejemplos 11 a 14

Etapas 1: Preparación de gránulos que incluyen enavogliflozina

Se prepararon gránulos que incluían enavogliflozina según la composición de la parte de enavogliflozina en la tabla 8 a continuación.

Se mezcló la enavogliflozina con celulosa microcristalina, ácido silícico anhidro ligero, y talco, y se preparó un producto compacto en forma de placa usando gránulos secos, y luego se molió usando un dispositivo Comil para producir un granulado seco. Se mezcló el granulado seco con manitol, almidón pregelatinizado, croscarmelosa sódica, talco, y una mezcla de pigmentos para preparar gránulos de enavogliflozina.

Etapas 2: Preparación de gránulos que incluyen clorhidrato de metformina

Se prepararon gránulos que incluían clorhidrato de metformina según la composición de la parte de metformina en la tabla 8 a continuación.

Se mezcló el clorhidrato de metformina con povidona, se combinaron con agua como solución de aglutinación, y luego se secaron. Se tamizó el material secado para preparar gránulos húmedos, y se añadieron hidroxipropilmetilcelulosa (viscosidad promedio: 100.000 mPa·s) y estearato de magnesio y se mezclaron con los gránulos húmedos para preparar gránulos de clorhidrato de metformina del ejemplo 11.

Se prepararon gránulos de clorhidrato de metformina del ejemplo 12 añadiendo hidroxipropilmetilcelulosa (viscosidad promedio: 200.000 mPa·s) y estearato de magnesio al granulado húmedo y mezclándolos.

Se prepararon gránulos de clorhidrato de metformina del ejemplo 13 añadiendo polietileno oxidado (peso molecular promedio: 2.000.000) y estearato de magnesio al granulado húmedo y mezclándolos.

Se prepararon gránulos de clorhidrato de metformina del ejemplo 14 añadiendo polietileno oxidado (peso molecular promedio: 5.000.000) y estearato de magnesio al granulado húmedo y mezclándolos.

Etapas 3: Preparación de comprimido de combinación

Se preparó un comprimido de combinación bicapa, que incluía 1.000 mg de clorhidrato de metformina y 0,3 mg de enavogliflozina, comprimiéndolos para dar un comprimido bicapa que incluía gránulos de clorhidrato de metformina como primera capa y gránulos de enavogliflozina como segunda capa usando una prensa de comprimidos bicapa de la misma manera que en el ejemplo 1.

Tabla 8

	Componente	Ejemplo 11	Ejemplo 12	Ejemplo 13	Ejemplo 14
Parte de enavogliflozina	Enavogliflozina	0,3	0,3	0,3	0,3
	Celulosa microcristalina	55,0	55,0	55,0	55,0
	Manitol	70,0	70,0	70,0	70,0
	Almidón pregelatinizado	40,0	40,0	40,0	40,0
	Croscarmelosa sódica	30,0	30,0	30,0	30,0
	Ácido silícico anhidro ligero	2,0	2,0	2,0	2,0
	Talco	2,5	2,5	2,5	2,5
	Mezcla de pigmentos, naranja	0,2	0,2	0,2	0,2
Parte de HCl de metformina	HCl de metformina	1.000,0	1.000,0	1.000,0	1.000,0
	Povidona	50,0	50,0	50,0	50,0
	Hidroxipropilmetilcelulosa (viscosidad promedio: 100.000 mPa·s)	300,0	-	-	-

Hidroxipropilmetilcelulosa (viscosidad promedio: 200.000 mPa·s)	-	300,0	-	-
Polietileno oxidado (peso molecular promedio: 2.000.000)	-	-	300,0	-
Polietileno oxidado (peso molecular promedio: 5.000.000)	-	-	-	300,0
Estearato de magnesio	10,0	10,0	10,0	10,0

Ejemplos 15 a 17

Etapas 1: Preparación de gránulos que incluyen enavogliflozina

Se prepararon gránulos que incluían enavogliflozina según la composición de la parte de enavogliflozina en la tabla 9 a continuación.

Se mezcló la enavogliflozina con celulosa microcristalina, ácido silícico anhidro ligero, y talco, y se preparó un producto compacto en forma de placa usando gránulos secos, y luego se molió usando un dispositivo Comil para producir un granulado seco. Se mezcló el granulado seco con manitol, almidón pregelatinizado, croscarmelosa sódica, talco, y una mezcla de pigmentos para preparar gránulos de enavogliflozina.

Etapas 2: Preparación de gránulos que incluyen clorhidrato de metformina

Se prepararon gránulos que incluían clorhidrato de metformina según la composición de la parte de metformina en la tabla 9 a continuación. Se mezcló el clorhidrato de metformina con carboximetilcelulosa sódica, se combinaron con agua como solución de aglutinación, y luego se secaron. Se tamizó el material secado para preparar gránulos húmedos, y se añadieron hidroxipropilmetilcelulosa (viscosidad promedio: 200.000 mPa·s) y estearato de magnesio y se mezclaron con los gránulos húmedos para preparar gránulos de clorhidrato de metformina del ejemplo 15.

Se prepararon gránulos de clorhidrato de metformina del ejemplo 16 añadiendo polietileno oxidado (peso molecular promedio: 2.000.000) y estearato de magnesio al granulado húmedo y mezclándolos.

Se prepararon gránulos de clorhidrato de metformina del ejemplo 17 añadiendo polietileno oxidado (peso molecular promedio: 5.000.000) y estearato de magnesio al granulado húmedo y mezclándolos.

Etapas 3: Preparación de comprimido de combinación

Se preparó un comprimido de combinación bicapa, que incluía 1.000 mg de clorhidrato de metformina y 0,3 mg de enavogliflozina, comprimiéndolos para dar un comprimido bicapa que incluía gránulos de clorhidrato de metformina como primera capa y gránulos de enavogliflozina como segunda capa usando una prensa de comprimidos bicapa de la misma manera que en el ejemplo 1.

Tabla 9

	Componente	Ejemplo 15	Ejemplo 16	Ejemplo 17
Parte de enavogliflozina	Enavogliflozina	0,3	0,3	0,3
	Celulosa microcristalina	55,0	55,0	55,0
	Manitol	70,0	70,0	70,0
	Almidón pregelatinizado	40,0	40,0	40,0
	Croscarmelosa sódica	30,0	30,0	30,0
	Ácido silícico anhidro ligero	2,0	2,0	2,0
	Talco	2,5	2,5	2,5
	Mezcla de pigmentos, naranja	0,2	0,2	0,2
Parte de HCl de metformina	HCl de metformina	1.000,0	1.000,0	1.000,0
	Carboximetilcelulosa sódica	50,0	50,0	50,0
	Hidroxipropilmetilcelulosa (viscosidad promedio: 200.000 mPa·s)	300,0	-	-

	Polietileno oxidado (peso molecular promedio: 2.000.000)	-	300,0	-
	Polietileno oxidado (peso molecular promedio: 5.000.000)	-	-	300,0
	Estearato de magnesio	10,0	10,0	10,0

Ejemplo experimental 1: Ensayo de dureza

Un ensayo de dureza es un ensayo que mide físicamente el grado de dureza de una forma de dosificación oral (unidades: kP). Se realizó el ensayo colocando un comprimido en un dispositivo de medición de dureza y midiendo la dureza, y para los ensayos, se usaron los comprimidos preparados en los ejemplos y los ejemplos comparativos. Se estableció la presión de compresión principal para cada comprimido a de 25 a 28 kN, y el resultado de medición de la dureza de los comprimidos se muestra en la tabla 10 a continuación.

Tabla 10

Dureza (kP)				
Ejemplo 1	Ejemplo comparativo 1	Ejemplo comparativo 2	Ejemplo comparativo 3	Ejemplo comparativo 4
22,4	23,3	20,2	20,2	19,6
Ejemplo 2	Ejemplo 3	Ejemplo 4	Ejemplo 5	Ejemplo 6
22,0	17,7	17,2	21,7	19,4
Ejemplo 7	Ejemplo 8	Ejemplo 9	Ejemplo 10	Ejemplo 11
19,8	18,5	21,2	21,4	38,0
Ejemplo 12	Ejemplo 13	Ejemplo 14	Ejemplo 15	Ejemplo 16
42,6	36,0	23,3	28,0	31,0
Ejemplo 17				
29,9				

En los resultados del ensayo de dureza, todos los comprimidos preparados mostraron una dureza de 15 kP o más, lo que confirma que no hubo problemas en la preparación de los comprimidos.

Ejemplo experimental 2: Ensayo de disgregación

Se realizó el ensayo de disgregación sobre las capas de enavogliflozina de los ejemplos comparativos 1 a 4 y los ejemplos 1 a 10 según el ensayo de disgregación en los métodos de ensayo generales de la Farmacopea Coreana. Los resultados se muestran en la tabla 11 a continuación.

Tabla 11

Tiempo de disgregación				
Ejemplo 1	Ejemplo comparativo 1	Ejemplo comparativo 2	Ejemplo comparativo 3	Ejemplo comparativo 4
55 s	1 min 48 s	3 min 3 s	2 min 12 s	1 min 50 s
Ejemplo 2	Ejemplo 3	Ejemplo 4	Ejemplo 5	Ejemplo 6
1 min	1 min 40 s	1 min 23 s	55 s	1 min 28 s
Ejemplo 7	Ejemplo 8	Ejemplo 9	Ejemplo 10	
45 s	55 s	40 s	47 s	

El ensayo de disgregación es un método de ensayo para determinar si un comprimido, una cápsula, un gránulo, una pastilla, y un supositorio se disgregan (desaparecen o se dispersan en un estado de partícula especificado) en una solución de ensayo en condiciones predeterminadas en el plazo de un tiempo especificado, lo que permite la predicción del grado de disolución en un disolvente en cierta medida, pero no confirma si se disuelve completamente el principio activo en la formulación. En los resultados del ensayo de disgregación, se confirmó que los ejemplos comparativos se disgregaron relativamente más lento que los ejemplos.

Ejemplo experimental 3: Evaluación de estabilidad

Después de almacenar la forma de dosificación del ejemplo 1 en un frasco de polietileno de alta densidad (HDPE) sellado en condiciones de ensayo a largo plazo (25 °C, HR del 60 %), se midieron los contenidos de enavogliflozina y metformina y las cantidades de sustancias relacionadas mediante un método de análisis de cromatografía de líquidos a los 3, 6, 9, y 12 meses. Después de almacenar la forma de dosificación del ejemplo 1 en condiciones de ensayo acelerado (40 °C, HR del 75 %), se midieron los contenidos de enavogliflozina y metformina y las cantidades de sustancias relacionadas mediante un método de análisis de cromatografía de líquidos a los 1, 3, y 6 meses. Los resultados se muestran en las tablas 12 y 13 a continuación.

Tabla 12

Resultados de ensayo a largo plazo (unidades: %)

			Inicial	3 meses	6 meses	9 meses	12 meses
Contenido	Enavogliflozina		99,9	10,5	102,5	99,6	102,1
	Metformina		98,3	98,9	98,7	100,0	97,5
Sustancia relacionada	Enavogliflozina	Otros sustancias relacionadas	0,04	0,18	0,11	0,10	0,16
		Sustancias relacionadas totales	0,13	0,23	0,23	0,22	0,26
	Metformina	Cianoguanidina	N.D	N.D	N.D	N.D	N.D
		Sustancias relacionadas totales	N.D	N.D	N.D	N.D	N.D
	NDMA (estándar: 48 ppb o menos)		N/A	N.D	0,83 ppb	6,29 ppb	5,15 ppb

Tabla 13

Resultados de ensayo acelerado (unidades: %)

			Inicial	1 mes	3 meses	6 meses
Contenido	Enavogliflozina		99,9	100,7	99,9	101,3
	Metformina		98,3	100,1	99,4	98,4
Sustancia relacionada		Otros sustancias relacionadas	0,04	0,05	0,17	0,21
		Sustancias relacionadas totales	0,13	0,12	0,25	0,51
		Cianoguanidina	N.D	N.D	N.D	N.D
		Sustancias relacionadas totales	N.D	N.D	N.D	N.D
	NDMA (estándar: 48 ppb o menos)		N/A	N/A	10,57 ppb	10,10 ppb

Tal como se muestra en las tablas 12 y 13, a través de los ensayos de estabilidad usando los contenidos y las sustancias relacionadas del ejemplo 1, se confirmó la estabilidad durante 12 meses en las condiciones de ensayo a largo plazo y acelerado. Además, se confirmó que la cantidad de N-nitrosodimetilamina (NDMA), que es un presunto carcinógeno, era menor que la dosis diaria admisible máxima (48 nanogramos, 0,048 ppb), que es el estándar de tratamiento provisional, cuando se ingiere hasta 2000 mg al día.

Ejemplo experimental 4: Ensayo de disolución

Se realizó el ensayo de disolución sobre la enavogliflozina y la metformina preparadas en los ejemplos comparativos 1 a 4 y los ejemplos 1 a 17 en las mismas condiciones tal como se muestran en las tablas 14 y 15 a continuación según el método de ensayo de disolución de la Farmacopea Coreana. Para comparar las tasas de disolución con la del comprimido de combinación de la presente invención, se realizó el ensayo en las mismas condiciones que el

comprimido de combinación de la presente invención, usando “comprimido Envlo” de Daewoong Pharmaceutical (una formulación de agente único de enavogliflozina) y “Glucophage XR, comprimido de liberación extendida, 1.000 mg” de Merck (una formulación de agente único de metformina).

Tabla 14

Condiciones de ensayo de disolución para la enavogliflozina

Elemento	Condición
Dispositivo de ensayo de disolución	Agilent 708-DS
Método de ensayo de disolución	Método 2 (método de paleta)
Solución de disolución	pH 1,2
Temperatura de solución de disolución	37,0 °C
Cantidad de solución de disolución	500 ml
Velocidad de giro	50 rpm
Método de análisis	- Detector: espectrofotómetro UV (longitud de onda de medición: 218 nm) - Fase móvil: tampón hidrogenofosfato : acetonitrilo = 55 : 45 (v/v)

Tabla 15

Condiciones de ensayo de disolución para la metformina

Elemento	Condición
Dispositivo de ensayo de disolución	Agilent 708-DS

Método de ensayo de disolución	Método 1 (método de cesta giratoria)
Solución de disolución	pH 6,8
Temperatura de solución de disolución	37,0 °C
Cantidad de solución de disolución	900 ml
Velocidad de giro	100 rpm
Método de análisis	- Detector: espectrofotómetro UV (longitud de onda de medición: 218 nm) - Fase móvil: tampón hidrogenofosfato : acetonitrilo = 85 : 15 (v/v)

Los resultados del ensayo de disolución de enavogliflozina se muestran en las tablas 16 a 18 a continuación y en las figuras 1 a 3.

Tabla 16

Tasas de disolución de enavogliflozina dependiendo del tipo de carga

Tiempo (h)	0	5	10	15	30	45
Fármaco de control	0	79,9	91	92,8	94	94
Ejemplo comparativo 1	0	57,3	64,6	67,4	72,8	76,9
Ejemplo comparativo 2	0	26	64	72,1	76,2	78,4
Ejemplo 1	0	77,7	87,7	89,9	92,7	93,8
Ejemplo 2	0	70	79,8	83,4	88,1	90,1
Ejemplo 3	0	62,3	80	84,2	87,8	89,4
Ejemplo 4	0	79,9	88,2	89,8	91	91,1

Tabla 17

Tasas de disolución de enavogliflozina dependiendo de la proporción de carga

Tiempo (h)	0	5	10	15	30	45
Fármaco de control	0	79,9	91	92,8	94	94
Ejemplo comparativo 3	0	40,8	66,6	73,7	76,7	77,7
Ejemplo 1	0	77,7	87,7	89,9	92,7	93,8
Ejemplo 5	0	80	85,3	88	91,6	93,2
Ejemplo 6	0	74,8	86,5	88,1	90,2	91,2

Tabla 18

Tasas de disolución de enavogliflozina dependiendo del tipo de disgregante

Tiempo (h)	0	5	10	15	30	45
Fármaco de control	0	79,9	91	92,8	94	94
Ejemplo comparativo 4	0	69,4	76,8	77,7	81	83,1
Ejemplo 1	0	77,7	87,7	89,9	92,7	93,8
Ejemplo 7	0	81,5	86,7	87,6	90,3	91,6
Ejemplo 8	0	73,7	83,4	83,5	85	86,8
Ejemplo 9	0	88,1	88,3	89,4	90,5	91,7
Ejemplo 10	0	85,7	91,2	90,6	92,7	93,8

Dado que la enavogliflozina es un componente que tiene un $T_{\text{máx}}$ de aproximadamente 1 hora, se espera que su disolución en el jugo gástrico tenga un impacto significativo sobre la biodisponibilidad. Por consiguiente, la tasa de disolución a pH 1,2 se considera crítica, y

los ejemplos comparativos 1 a 4, que no muestran una tasa de disolución en el plazo de 10 minutos del 80 % o más ni una tasa de disolución final del 85 % o más, se consideran indeseables en cuanto a biodisponibilidad.

Los resultados del ensayo de disolución de metformina se muestran en la tabla 19 a continuación y en la figura 4.

Tabla 19

Tiempo (h)	0	0,25	0,5	1	1,5	2	3	5	6	8	10	12	f2
Fármaco de control	0	10,3	16,9	26,8	34,3	40,7	52,2	68,6	74,7	84,5	90,8	95,0	-
Ejemplo 1	0	8,8	15,0	24,6	32,0	38,5	49,1	65,0	70,9	79,8	86,5	89,7	72,66
Ejemplo 11	0	8,2	14,7	24,4	32,0	38,2	49,1	64,9	71,2	80,8	86,5	90,5	73,67
Ejemplo 12	0	8,3	14,9	24,7	32,6	39,6	51,0	67,7	73,5	84,0	90,7	93,9	88,56
Ejemplo 13	0	8,0	14,1	23,7	31,6	38,3	49,5	68,9	74,2	84,1	89,4	91,4	80,16
Ejemplo 14	0	6,5	10,8	18,7	26,5	31,7	41,6	58,4	65,0	77,0	84,0	87,4	54,34
Ejemplo 15	0	8,9	15,7	26,0	34,3	41,4	53,0	69,4	76,1	86,2	92,6	95,8	91,13
Ejemplo 16	0	8,0	13,8	23,5	31,9	38,9	51,8	70,9	79,0	88,4	92,8	96,0	74,90
Ejemplo 17	0	8,5	14,2	23,4	31,0	37,7	48,5	65,3	72,9	83,1	90,8	95,1	78,29

En cuanto a la tasa de disolución de metformina, para todos los ejemplos, i) las diferencias en las tasas de disolución promedio entre el fármaco de control y los fármacos de ensayo en todos los puntos de comparación de tasas de disolución, especificadas en los estándares de ensayo de equivalencia farmacéutica, fueron de aproximadamente el 15 %, y ii) los factores de similitud (f2) fueron de 50 o más en todos los puntos de comparación de tasas de disolución, lo que representa equivalencia.

Ejemplo experimental 5: Ensayo clínico

Se realizó un ensayo farmacocinético (ensayo PK) sobre la composición farmacéutica del ejemplo 1 para evaluar la bioequivalencia con el fármaco de control.

Según el ensayo de bioequivalencia basado en los estándares de ensayo de equivalencia farmacéutica de la Ley de Equivalencia Farmacéutica de la Colección de Leyes relacionadas con Asuntos Farmacéuticos, cuando tanto el fármaco de control como el fármaco de ensayo satisfacen un intervalo de confianza del 90 % para la diferencia en sus medias transformadas en logaritmo dentro del intervalo de log 0,8 a log 1,25, se consideran equivalentes.

Se llevó a cabo un ensayo clínico para comparar las concentraciones de fármaco en sangre después de seleccionar la composición farmacéutica del ejemplo 1 como fármaco de ensayo y la terapia de combinación de “comprimido Envlo” de Daewoong Pharmaceutical (una formulación de agente único de enavogliflozina) y “Glucophage XR, comprimido de liberación extendida, 1.000 mg” de Merck (una formulación de agente único de metformina) como control.

Se llevó a cabo el ensayo clínico como un estudio aleatorizado cruzado de 2 grupos y 4 periodos (antes de la comida, después de la comida), y se extrajeron muestras de sangre en tiempos apropiados después de la administración. Después de eso, se calcularon los parámetros farmacocinéticos (AUC y $C_{\text{máx}}$) y se evaluaron midiendo las concentraciones de enavogliflozina y metformina en plasma.

Tabla 20

Administración antes de la comida

Enavogliflozina				
Parámetros	Razón	IC_90 %_	IC_90 %_	Resultados
PK	GMR	Inferior	Superior	
$C_{\text{máx}}$	0,9909	90,28	108,76	Equivalente
AUC	1,0259	93,1373	113,00	Equivalente
Metformina				

Parámetros	Razón	IC_90 %_Inferior	IC_90 %_Superior	Resultados
PK				
C _{máx}	0,9979	83,81	118,81	Equivalente
AUC	0,9576	81,41	112,64	Equivalente

Tabla 21

Administración después de la comida

Enavogliflozina				
Parámetros	Razón	IC_90 %_Inferior	IC_90 %_Superior	Resultados
PK				
C _{máx}	0,8759	0,82	0,93	Equivalente
AUC	1,0347	0,98	1,09	Equivalente
Metformina				
Parámetros	Razón	IC_90 %_Inferior	IC_90 %_Superior	Resultados
PK				
C _{máx}	1,0147	0,98	1,05	Equivalente
AUC	1,0038	0,97	1,04	Equivalente

El ensayo demostró que la composición farmacéutica del ejemplo 1 muestra bioequivalencia con la terapia de combinación con el fármaco de control tanto antes como después de la comida.