

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(21) 202490864 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2024.07.05

(51) Int. Cl. A61K 9/20 (2006.01)
A61K 31/7048 (2006.01)
A61P 3/10 (2006.01)

(22) Дата подачи заявки
2022.09.29

(54) ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ КОМПОЗИЦИЯ, СОДЕРЖАЩАЯ ЭНАВОГЛИФЛОЗИН

(31) 10-2021-0130239

(72) Изобретатель:

(32) 2021.09.30

Ха Сонли, Ким Кюнвон, Ким Кванюн,

(33) KR

Чо Санкын, Хван Он, Пак Миньхюн,

(86) PCT/KR2022/014640

(87) WO 2023/055116 2023.04.06

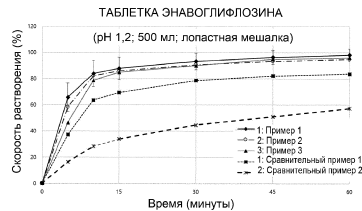
(74) Представитель:

(71) Заявитель:

ТЭВУН ФАРМАСЬЮТИКАЛ КО.,
ЛТД. (KR)

Ловцов С.В., Вилесов А.С., Гавриков
К.В., Коптева Т.В., Левчук Д.В.,
Стукалова В.В. (RU)

(57) Настоящее изобретение относится к фармацевтической композиции, содержащей энавоглифлозин, который является селективным ингибитором натрий-глюкозного котранспортера 2. Фармацевтическая композиция, содержащая соединение химической формулы 1 согласно настоящему изобретению, позволяет предоставить препарат, обладающий превосходной однородностью содержимого, однородностью состава, профилем элюирования и т.п., несмотря на то, что он содержит низкую дозу лекарственного средства.



202490864

A1

A1

202490864

ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ КОМПОЗИЦИЯ, СОДЕРЖАЩАЯ ЭНАВОГЛИФЛОЗИН

ОПИСАНИЕ

Область техники, к которой относится изобретение

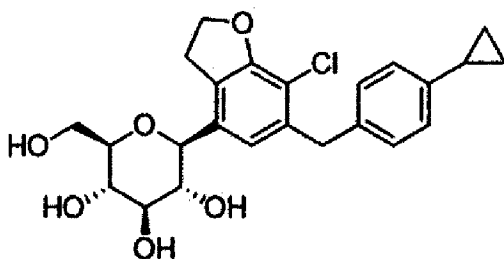
Настоящее изобретение относится к фармацевтической композиции, содержащей энавоглифлозин, который является селективным ингибитором натрий-глюкозного котранспортера 2.

Предшествующий уровень техники настоящего изобретения

Ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2 (SGLT2) относятся к новому классу сахароснижающих препаратов. Ингибиторы SGLT-2 уменьшают реабсорбцию глюкозы в проксимальных отделах нефрона, увеличивая экскрецию глюкозы посредством механизмов, независимых от инсулина, при этом безопасность и эффективность ингибиторов SGLT2 для лечения диабета II типа были подтверждены во многих исследованиях.

В частности, в публикации заявки на выдачу патента США № 2015/0152075 описан энавоглифлозин химической формулы 1, представленной ниже, как соединение, имеющее дифенилметановый остаток, которое проявляет ингибирующую активность в отношении SGLT2. Кроме того, в этой публикации раскрыто, что энавоглифлозин оказывает превосходное ингибирующее действие в отношении активности SGLT2 человека, и, таким образом, он эффективен при лечении диабета.

Химическая формула 1:



Название соединения: (2S,3R,4R,5S,6R)-2-(7-хлор-6-(4-циклопропилбензил)-2,3-дигидробензофуран-4-ил)-6-(гидроксиметил)тетрагидро-2H-пиран-3,4,5-триол

Энавоглифлозин в настоящее время проходит третью фазу клинических испытаний. В результате клинических испытаний 2 фазы подтверждено, что для всех групп, получавших энавоглифлозин в концентрациях 0,1 мг, 0,3 мг и 0,5 мг, зарегистрирован статистически значимый сахароснижающий эффект по сравнению с плацебо.

По оценкам, энавоглифлозин проявляет превосходную эффективность в отношении секреции сахара с мочой (выделяемой с мочой глюкозой) при очень низкой дозе, составляющей 1/100 дозы, по сравнению с препаратами того же класса.

Краткое раскрытие настоящего изобретения

Техническая проблема

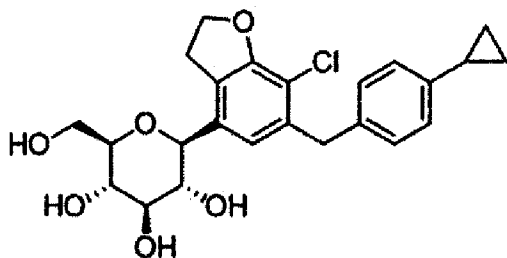
Как описано выше, хотя было показано, что энавоглифлозин обладает превосходным эффектом снижения уровня сахара в крови даже при очень низких дозах, было обнаружено, что существуют такие проблемы, как профиль растворения, однородность содержимого и однородность состава конечного продукта, которые возникают при производстве фармацевтического препарата с небольшим содержанием активного ингредиента, и эти проблемы должны быть решены.

Техническое решение

Авторы настоящего изобретения провели исследования различных составов препаратов на основе энавоглифлозина и установили, что такие проблемы, как профиль растворения, однородность содержимого, однородность состава и т.п. для препарата, содержащего энавоглифлозин, могут быть решены, когда фармацевтическую композицию составляют и готовят следующим образом.

В частности, настоящее изобретение обеспечивает фармацевтическую композицию, содержащую соединение химической формулы 1 или его фармацевтически приемлемую соль в качестве активного ингредиента, эксципиент, дезинтегрант и связующее вещество, где соединение химической формулы 1 имеет средний размер частиц 15 мкм или менее.

Химическая формула 1:



Энавоглифлозин предпочтительно готовят в виде лекарственной формы с немедленным высвобождением из-за природы препарата, используемого в качестве противодиабетического средства. Однако было подтверждено, что согласно вариантам

осуществления настоящего изобретения профиль растворения лекарственного средства существенно меняется в зависимости от среднего размера частиц энавоглифлозина.

Согласно одному иллюстративному варианту осуществления настоящего изобретения, энавоглифлозин может иметь средний размер частиц 15 мкм или менее, предпочтительно 10 мкм или менее.

Когда средний размер частиц энавоглифлозина превышает 15 мкм, 5-минутная скорость растворения очень низкая, то есть она составляет менее 40% от общего содержания энавоглифлозина, а 30-минутная скорость растворения составляет менее 80%, что рассматривается как недостаточная конечная скорость растворения.

Когда требуется микроионизация частиц лекарственного вещества, то частицы лекарственного вещества можно измельчать с использованием обычной мельницы, способной измельчать частицы, такой как струйная мельница, молотковая мельница, шаровая мельница, гидроэнергетическая мельница и т.п. Кроме того, размером частиц лекарственного вещества можно управлять с использованием метода классификации по размеру, такого как метод просеивания, осуществляемый с использованием сита, классификации воздушным потоком и т.п. Способы контроля желаемого размера частиц хорошо известны в данной области техники (см., например, монографию *Pharmaceutical dosage forms: volume 2, 2nd edition, Ed.: H. A. Lieberman, L. Lachman, J. B. Schwartz (Chapter 3: SIZE REDUCTION)*).

В этом описании размер частиц в лекарственном средстве выражается на основе показателя распределения частиц по размеру, такого как $D(X) = Y$ (где X и Y представляют собой положительные числа). $D(X) = Y$ означает, что диаметр частиц в точке, где размер частиц лекарственного средства достигает величины $X\%$ ($\%$ рассчитывается на основе количества, объема или массы) путем накопления размера частиц лекарственного средства в порядке убывания, равен Y , когда распределение частиц любого лекарственного средства по размерам, полученное путем измерения диаметра частиц лекарственного средства, представлено кумулятивной кривой. Например, $D(10)$ представляет диаметр частиц в точке, где размер частиц лекарственного средства достигает 10% при накоплении размера частиц лекарственного средства в порядке убывания, $D(50)$ представляет диаметр частиц в точке, где размер частиц лекарственного средства достигает 50% при накоплении размера частиц лекарственного средства в порядке убывания, а $D(90)$ представляет собой диаметр частиц в точке, где размер частиц лекарственного средства достигает 90% при накоплении размера частиц лекарственного средства в порядке убывания.

Представляет ли распределение частиц по размерам ($D(X)$) процент от общего количества накопленных частиц на основе их количества, объема или массы, зависит от метода, используемого для измерения распределения частиц по размерам. Способы и методы измерения распределения частиц по размерам и связанные с ним типы процентного содержания частиц (%) известны в данной области техники. Например, когда распределение частиц по размерам измеряют с использованием хорошо известного метода лазерной дифракции, то значение X в $D(X)$ представляет собой процент, рассчитанный по среднему объему частиц. Специалистам в данной области техники хорошо известно, что на основе опыта рутинных экспериментов результаты измерения распределения частиц по размерам, полученные с помощью конкретного метода, коррелируют с результатами, полученными с помощью других методов. Например, поскольку метод лазерной дифракции чувствителен к объему частиц, то он обеспечивает среднеобъемный размер частиц, который соответствует среднемассовому размеру частиц при условии их постоянной плотности.

В настоящем изобретении распределение частиц лекарственного средства по размерам может быть измерено с использованием коммерчески доступного устройства на основе метода лазерной дифракции/рассеяния, согласно теории Ми. Например, измерения выполняются с использованием коммерчески доступной установки, такого как установка с использованием лазерной дифракции Mastersizer (Malvern Instruments). В этой установке при облучении частиц лучом гелий-неонового лазера и синего светодиода происходит рассеяние света, и на детекторе появляется картина рассеяния. Анализируя такую картину рассеяния света согласно теории Ми, получают распределение частиц по диаметру. Метод измерения может быть сухим или мокрым.

Для справки, согласно одному варианту осуществления настоящего изобретения размер частиц лекарственного средства измеряют методом лазерной дифракции с использованием среднеобъемного размера частиц.

Согласно одному иллюстративному варианту осуществления настоящего изобретения соединение химической формулы 1 может быть включено в количестве менее 1 массовой части из расчета на 100 массовых частей всей фармацевтической композиции.

Поскольку оптимальная суточная доза энавоглифлозина, определенная в ходе клинических исследований, составляет от 0,1 до 0,5 мг, то при изготовлении фармацевтической композиции в виде единичной дозированной лекарственной формы содержание активного ингредиента в фармацевтической композиции составляет от 0,1 до 0,5 мг.

Фармацевтическая композиция по настоящему изобретению в дополнение к соединению химической формулы 1, которое является активным ингредиентом, содержит фармацевтически приемлемые добавки.

Фармацевтическая композиция по настоящему изобретению в качестве добавок содержит эксципиент, дезинтегрант, связующее вещество и т.п.

Примеры эксципиентов включают лактозу (включая ее гидраты), декстрин, маннит, сорбит, крахмал, микрокристаллическую целлюлозу (например, Celphere™), силицифицированную микрокристаллическую целлюлозу (например, Prosolve™), гидрат фосфата кальция, безводный фосфат кальция, карбонат кальция, сахара и их смеси. В одном иллюстративном варианте осуществления настоящего изобретения предпочтительным эксципиентом является микрокристаллическая целлюлоза.

Примеры дезинтегрантов включают кросповидон, кроскармеллозу натрия, гликолат крахмала натрия и низкозамещенную гидроксипропилцеллюлозу. В одном иллюстративном варианте осуществления настоящего изобретения предпочтительным эксципиентом является кроскармеллоза натрия.

Примеры связующих веществ включают поливинилпирролидон, повидон, желатин, крахмал, сахарозу, метилцеллюлозу, этилцеллюлозу, гидроксиэтилцеллюлозу, гидроксипропилцеллюлозу, гидроксипропилалкилцеллюлозу (например, гидроксипропилметилцеллюлозу) и их смеси. В одном иллюстративном варианте осуществления настоящего изобретения предпочтительным связующим веществом является гидроксипропилцеллюлоза.

Примеры других добавок включают лубрикант, краситель и т.п.

Лубрикант включает стеариновую кислоту, стеарат (например, стеарат магния), легкую безводную кремниевую кислоту, тальк, кукурузный крахмал, карнаубский воск, силикат магния, синтетический силикат алюминия, гидрогенизированное масло, белый пчелиный воск, оксид титана, микрокристаллическую целлюлозу, макрогол 4000 и 6000, изопропилмиристат, гидрофосфат кальция и их смеси.

Согласно одному иллюстративному варианту осуществления настоящего изобретения эксципиент может быть включен в количестве от 80 до 95 массовых частей из расчета на 100 массовых частей всей фармацевтической композиции.

Согласно одному иллюстративному варианту осуществления настоящего изобретения дезинтегрант может быть включен в количестве от 2 до 8 массовых частей из расчета на 100 массовых частей всей фармацевтической композиции. Когда содержание дезинтегранта составляет менее 2 массовых частей на 100 массовых частей всей фармацевтической композиции, то скорость растворения может замедляться из-за низкой

начальной способности к дезинтеграции, что может влиять на C_{\max} в организме. Кроме того, когда содержание дезинтегранта превышает 8 массовых частей на 100 массовых частей всей фармацевтической композиции, то общая сыпучесть гранул может ухудшиться из-за повышенного количества дезинтегранта в части композиции, полученной после смешивания.

Согласно одному иллюстративному варианту осуществления настоящего изобретения связующее вещество может быть включено в количестве от 3 до 10 массовых частей из расчета на 100 массовых частей всей фармацевтической композиции. Когда содержание связующего вещества составляет менее 3 массовых частей из расчета на 100 массовых частей всей фармацевтической композиции, то может быть затруднительно формировать и поддерживать подходящие сухие гранулы, что может повлиять на поддержание однородной диспергируемости основных ингредиентов и сыпучести гранул за счет образования мелкодисперсного порошка. Кроме того, когда содержание связующего вещества превышает 10 массовых частей на 100 массовых частей всей фармацевтической композиции, образуется гранулированный материал, обладающий сильной силой связывания, что влияет на растворимость первоначально распавшихся гранулированных частиц при растворении, что в конечном итоге может повлиять на C_{\max} в организме.

Фармацевтическая композиция по настоящему изобретению соответствует по своим характеристикам препарату с немедленным высвобождением.

Согласно одному иллюстративному варианту осуществления настоящего изобретения скорость растворения фармацевтической композиции через 5 минут ее растворения может составлять 50% или более, предпочтительно 60% или более от общего содержания активного ингредиента.

Согласно одному иллюстративному варианту осуществления настоящего изобретения скорость растворения фармацевтической композиции через 15 минут ее растворения может составлять 80% или более, предпочтительно 85% или более от общего содержания активного ингредиента.

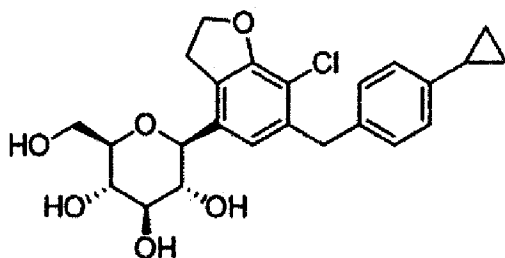
Согласно одному иллюстративному варианту осуществления настоящего изобретения скорость растворения фармацевтической композиции через 30 минут ее растворения может составлять 85% или более, предпочтительно 90% или более от общего содержания активного ингредиента.

И наоборот, поскольку скорость растворения активного ингредиента в фармацевтической композиции влияет на максимальную концентрацию в крови (C_{\max}) и на площадь под кривой зависимости концентрации в крови от времени (AUC) при

введении лекарственного средства субъекту, важно регулировать скорость растворения фармацевтической композиции для достижения соответствующих показателей величин C_{\max} и AUC. Поскольку T_{\max} энавоглифлозина составляет от 1 до 2 часов, то скорость всасывания препарата в желудке считается важной. Скорость растворения измеряют в условиях среды растворения с pH 1,2 с помощью метода 2 испытания на растворение согласно Корейской фармакопеи (метод с лопастной мешалкой). Конкретные условия растворения описаны ниже в разделе «Экспериментальные примеры».

Кроме того, настоящее изобретение обеспечивает фармацевтическую композицию, содержащую гранулированный материал, в котором смешаны гранулы премикса и вторая часть смеси, причем гранулы премикса содержат соединение химической формулы 1 или его фармацевтически приемлемую соль.

Химическая формула 1:



В ходе исследования состава соединения химической формулы 1 авторы настоящего изобретения подтвердили, что приготовление гранулированного материала и приготовление гранулированного материала в виде таблеток и т.п. является выгодным с точки зрения однородности содержимого (однородность содержания лекарственного средства в единице продукта) и однородности состава (однородность содержания активного ингредиента между единицами продукта).

В фармацевтической композиции гранулированный материал готовят путем смешивания гранул премикса со второй частью («пост-микс» частью).

Гранулы премикса могут содержать соединение химической формулы 1 или его фармацевтически приемлемую соль, эксципиент, связующее вещество и лубрикант.

Вторая часть смеси может содержать эксципиент, дезинтегрант и лубрикант.

Эксципиент, связующее вещество, дезинтегрант, лубрикант и т.п. являются такими же, как описано выше, и поэтому их описания опущены во избежание избыточного описания.

Согласно одному иллюстративному варианту осуществления настоящего изобретения каждая из гранул премикса и вторая часть может включать эксципиент. Более

конкретно, каждая из гранул премикса и второй части может содержать микрокристаллическую целлюлозу в качестве эксципиента.

В соответствии со следующими вариантами осуществления настоящего изобретения обнаружено, что микрокристаллическая целлюлоза, включенная в гранулы премикса и второй части смеси, влияет на однородность содержания лекарственного средства в зависимости от размера частиц и их объемной плотности.

Согласно одному иллюстративному варианту осуществления настоящего изобретения микрокристаллическая целлюлоза в гранулах премикса может иметь размер частиц 130 мкм или менее, предпочтительно от 60 до 130 мкм. Микрокристаллическая целлюлоза в гранулах премикса может иметь объемную плотность от 0,26 до 0,33. Когда размер частиц и объемная плотность микрокристаллической целлюлозы в гранулах премикса удовлетворяют вышеуказанным условиям, то может быть получен состав, имеющий низкое стандартное отклонение (SD) однородности содержимого. Когда размер частиц микрокристаллической целлюлозы в гранулах премикса составляет 130 мкм или менее, то однородность содержимого в гранулах премикса, однородность содержимого в конечных гранулах и однородность состава являются хорошими, при этом значение индекса Карра, который указывает на физические свойства конечных гранул, также является хорошим, что подтверждает, что сыпучесть состава также превосходна. С другой стороны, когда размер частиц микрокристаллической целлюлозы в гранулах премикса превышает 130 мкм, то подтверждено, что однородность содержимого в гранулах премикса, так и однородность содержимого в конечных гранулах не являются подходящими из-за больших отклонений показателей, а также из-за низкой однородности содержания активного вещества в конечном продукте.

Между тем, микрокристаллическая целлюлоза во второй части смеси может иметь размер частиц 130 мкм или более, предпочтительно от 130 до 250 мкм. Эксципиент во второй части смеси может иметь объемную плотность от 0,28 до 0,37. Когда размер частиц микрокристаллической целлюлозы во второй части смеси составляет менее 130 мкм, то значение индекса Карра, которое указывает на физические свойства конечных гранул, становится неподходящим, и сыпучесть гранул является неудовлетворительной.

Когда микрокристаллическую целлюлозу в гранулах премикса сравнивают с микрокристаллической целлюлозой во второй части смеси, то желательно, чтобы микрокристаллическая целлюлоза, включенная в гранулы премикса, имела небольшой размер частиц, тогда как желательно, чтобы размер частиц микрокристаллической целлюлозы во второй части смеси был относительно большим, чем размер частиц микрокристаллической целлюлозы, включенной в гранулы премикса.

В соответствии со следующими вариантами реализации подтверждено, что не только размеры частиц микрокристаллической целлюлозы в гранулах премикса и микрокристаллической целлюлозы во второй части смеси, но также массовое соотношение эксципиента в гранулах премикса и эксципиента во второй части смеси влияют на однородность содержания лекарственного средства в композиции.

Согласно одному иллюстративному варианту осуществления настоящего изобретения массовое соотношение эксципиента в гранулах премикса и эксципиента во второй части смеси может находиться в интервале от 4:1 до 1:1. По мере увеличения доли микрокристаллической целлюлозы во второй части смеси сыпучесть гранул становится лучше, в то время как отклонение однородности содержимого в гранулах увеличивается. Таким образом установлено, что желательно регулировать массовое соотношение в пределах указанного выше интервала значений.

В фармацевтической композиции согласно настоящему изобретению связующее вещество может быть одним или несколькими, выбранными из группы, состоящей из гидроксипропилцеллюлозы, повидона, коповидона и гипромеллозы.

Согласно одному иллюстративному варианту осуществления настоящего изобретения связующим веществом может быть гидроксипропилцеллюлоза, среднемассовая молекулярная масса которой может составлять менее 200000. Когда используется гидроксипропилцеллюлоза, имеющая среднемассовую молекулярную массу 200000 или более, то 5-минутная скорость растворения, так же как и 30-минутная скорость растворения являются низкими, что нежелательно с точки зрения биодоступности.

Что касается индекса Карра, который используется для оценки сыпучести композиции, то индекс Карра гранулированного материала предпочтительно должен находиться в интервале от 21 до 25.

В фармацевтической композиции по настоящему изобретению гранулированный материал может представлять собой сухой гранулированный материал, но настоящее изобретение не ограничивается этим. Согласно другому иллюстративному варианту осуществления настоящего изобретения гранулированный материал может представлять собой влажный гранулированный материал.

В настоящем изобретении фармацевтическая композиция может быть представлена в виде лекарственной формы для перорального введения, такой как таблетки, капсулы и т.п. Согласно одному иллюстративному варианту осуществления настоящего изобретения фармацевтическая композиция может быть представлена в форме таблетки.

Согласно предпочтительным вариантам осуществления настоящего изобретения фармацевтическая композиция может содержать соединение химической формулы 1 в дозе 0,3 мг.

Фармацевтическую композицию по настоящему изобретению можно вводить перорально один раз в день, но настоящее изобретение не ограничивается этим режимом.

Технические результаты и эффекты

Фармацевтическая композиция, содержащая соединение химической формулы 1 по настоящему изобретению, позволяет обеспечить препарат, имеющий превосходную однородность содержимого, однородность состава, профиль растворения и т.п., несмотря на то, что фармацевтическая композиция содержит низкую дозу лекарственного средства.

Краткое описание фигур

На Фигуре 1 показаны результаты оценки скорости растворения таблеток, приготовленных согласно Примеру 1, Примеру 2, Примеру 3, Сравнительному примеру 1 и Сравнительному примеру 2 (среда растворения: рН 1,2).

На Фигуре 2 показаны результаты оценки скорости растворения таблеток, приготовленных согласно Примеру 1, Примеру 2, Примеру 3, Сравнительному примеру 1 и Сравнительному примеру 2 (среда растворения: рН 4,0).

На Фигуре 3 показаны результаты оценки скорости растворения таблеток, приготовленных согласно Примеру 1, Примеру 2, Примеру 3, Сравнительному примеру 1 и Сравнительному примеру 2 (среда растворения: рН 6,8).

На Фигуре 4 показаны результаты оценки скорости растворения таблеток, приготовленных согласно Примеру 1, Примеру 2, Примеру 3, Сравнительному примеру 1 и Сравнительному примеру 2 (среда растворения: DW).

На Фигуре 5 показаны результаты оценки скорости растворения таблеток, приготовленных согласно Примеру 1, Примеру 8 и Сравнительному примеру 6 (среда растворения: рН 1,2).

Примеры

Далее представлены предпочтительные примеры вариантов осуществления настоящего изобретения, чтобы помочь в понимании сущности настоящего изобретения. Однако следует понимать, что представленные ниже варианты осуществления изобретения представлены только в качестве иллюстрации для облегчения понимания

настоящего изобретения, и они не предназначены для ограничения настоящего изобретения.

Приготовление таблеток с различным размером частиц энавоглифлозина

Энавоглифлозин, имеющий частицы различного размера, получали обычным способом, и размер частиц полученного лекарственного соединения измеряли следующим образом.

Определение размера частиц (установка: Malvern's Mastersizer 3000)

1) Раствор для проведения испытаний

Раствор 0,05% (об./об.) лецитина в гексане

2) Приготовление раствора испытуемого образца

Приблизительно 10,0 мг лекарственного соединения помещали в химический стакан емкостью 20 мл и туда добавили 15 мл раствора для проведения испытаний. Полученную смесь полностью диспергировали ультразвуком в течение 30 секунд и использовали в качестве раствора испытуемого образца.

3) Метод анализа

Раствор испытуемого образца добавляли до тех пор, пока уровень затемнения не достигал величины 5-10%, и после этого контролировали и подтверждали, что уровень затемнения стабилизировался. Далее измерения проводили следующим образом:

Условия измерения:

Диапазон: от 0,02 до 2000 мкм

RI частиц: 1,59

Поглощение: 0,01

RI дисперсной среды: 1,380

Диапазон затемнения: от 5 до 10%

Скорость мешалки/насоса: 3000 об/мин.

Ультразвук: выкл.

Количество циклов измерений: 5.

Препараты с немедленным высвобождением получали с использованием энавоглифлозина, имеющего различные размеры частиц, посредством процесса сухой грануляции в соответствии со следующими стадиями.

Стадия 1: смешивали 0,3 г энавоглифлозина, 50,0 г микрокристаллической целлюлозы (РН-102), 4,0 г гидроксипропилцеллюлозы (НРС-L), 1,0 г легкой безводной кремниевой кислоты и 0,5 г стеарата магния.

Стадия 2: Смесь, указанную на стадии 1, получали в виде прессованного продукта в форме пластины, затем использовали сухой гранулятор-измельчитель Comil, получая в итоге сухой гранулированный материал, представляющий собой гранулы премикса.

Стадия 3: 15,7 г микрокристаллической целлюлозы (Vivapur12), 3,0 г кроскармеллозы натрия и 0,5 г стеарата магния, представляющие собой вторую часть смеси, добавляли к гранулам премикса, полученным на стадии 2, и смешивали.

Стадия 4: Смешанный гранулированный материал, полученный на стадии 3, подвергали прессованию, получая в итоге таблетки массой 75,0 мг.

Таблица 1

	Энавоглифлозин			Тип и количество добавок (мг на таблетку)
	D50 (мкм)	D90 (мкм)	D _{среднее} (мкм)	
Пример 1	1,0	3,0	1,0	микрокристаллическая целлюлоза: 65,7 кроскармеллоза: 3,0 гидроксипропилцеллюлоза: 4,0 легкая безводная кремниевая кислота: 1,0 стеарат магния: 1,0
Пример 2	1,0	5,0	2,0	
Пример 3	5,0	21,0	8,0	
Сравнительный пример 1	14,0	45,0	19,0	
Сравнительный пример 2	37,0	207,0	75,0	

D50 = Медианный диаметр частиц

Экспериментальный пример 1

Испытание по растворению таблеток с разным размером частиц энавоглифлозина

Испытание по растворению проводили в отношении таблеток, приготовленных согласно Примеру 1, Примеру 2, Примеру 3, Сравнительному примеру 1 и Сравнительному примеру 2, в соответствии со следующими методами и условиями, чтобы проверить разницу в скорости растворения в зависимости от размера частиц.

- 1) Метод растворения: метод растворения 2 по Корейской фармакопее (метод с лопастной мешалкой).
- 2) Среда для растворения: pH 1,2/pH 4,0/pH 6,8/DW (дист. вода).
- 3) Количество среды для растворения: 500 мл.
- 4) Температура сосуда для растворения: 37,5°C ± 0,5°C.
- 5) Скорость вращения лопастей мешалки: 50 об/мин.
- 6) Метод анализа: метод ВЭЖХ

- Детектор: УФ-поглощение (длина волны измерения: 225 нм)
- Колонка: C18 5 мкм/колонка 4,6 мм x 150 мм.
- Подвижная фаза: гидрофосфатный буфер + ацетонитрил.

В результате установили, что во всех четырех растворах скорости растворения образцов по Примерам 1-3, полученных с использованием исходных материалов, имеющих средний размер частиц ($D_{\text{среднее}}$) 10 мкм или менее, имели сходную картину. Поскольку энавоглифлозин представляет собой компонент, имеющий T_{max} приблизительно равное 1 часу, то ожидается, что растворение в желудочном соке окажет значительное влияние на его биодоступность. Таким образом, установлено, что скорость растворения при рН 1,2 особенно важна, и скорости растворения образцов по Примерам 1-3 признаны подходящими благодаря характеристикам энавоглифлозина, который приготовлен в виде дозированной лекарственной формы, предпочтительно с немедленным высвобождением. В частности, общие скорости растворения образцов по Примерам 2 и 3 были аналогичны скорости растворения образца по Примеру 1, и значения коэффициента сходства, составляющее 50% или более, также подтвердили их равенство

Таблетки по Сравнительным примерам 1 и 2, которые имели средний размер частиц исходного материала 19 мкм или более, показали меньшую скорость растворения по сравнению с таблетками по Примеру 1, при этом значения коэффициента сходства также были менее 50%, что подтверждает значимое отличие. Таким образом, когда средний размер частиц энавоглифлозина исходного материала составляет 15 мкм или менее, и, в частности, когда предпочтительный средний размер частиц энавоглифлозина исходного материала составлял 10 мкм или менее, как в Примерах 1-3, установлено, что могут быть обеспечены однородность качества продукта и его эффективность в отношении действия в организме. Результаты оценки скорости растворения показаны в Таблице 2, приведенной ниже, и на Фигурах 1-4.

Таблица 2

Среда растворения рН 1,2

	Скорость растворения за 5 минут (%)		Скорость растворения за 15 минут (%)		Скорость растворения за 30 минут (%)	
	Среднее	Стандарт. отклонение	Среднее	Стандарт. отклонение	Среднее	Стандарт. отклонение
Пример 1	65,7	10,9	87,9	8,5	93,3	6,3
Пример 2	58,3	2,4	86,1	0,9	90,7	3,8

Пример 3	46,5	3,0	84,9	0,8	90,1	3,0
Сравнит. пример 1	37,2	1,4	69,4	5,6	78,7	2,2
Сравнит. пример 2	16,4	1,8	33,8	3,1	44,7	4,8

Приготовление гранулированного материала с различным гранулометрическим составом эксципиента в гранулах премикса.

Чтобы обеспечить однородность содержания активного вещества и однородность состава для композиции энавоглифлозина, готовили гранулированный материал, представляющий собой смесь гранул премикса и второй части смеси. Сначала определяли наиболее подходящий размер частиц эксципиента для гранул премикса.

Таблетки по Примеру 4 и по Сравнительному примеру 3 изготавливали таким же образом, как и таблетки по Примеру 1, за исключением того, что размер частиц и объемная плотность микрокристаллической целлюлозы, используемой в гранулах премикса, были разными (см. Таблицу 4). Состав таблеток по Примеру 1, Примеру 4 и Сравнительному примеру 3 показаны в Таблице 3, приведенной ниже.

Таблица 3

Компонент	Ингредиент	Пример 1	Пример 4	Сравнит. пример 3
Гранулы премикса	Энавоглифлозин	0,3	0,3	0,3
	Микрокристаллическая целлюлоза (Vivapur 102)	50,0		
	Микрокристаллическая целлюлоза (Vivapur 101)		50,0	
	Микрокристаллическая целлюлоза (Vivapur 12)			50,0
	Гидроксипропилцеллюлоза	4,0	4,0	4,0
	Легкая безводная кремниевая кислота	1,0	1,0	1,0
	Стеарат магния	0,5	0,5	0,5

Вторая часть смеси	Микрокристаллическая целлюлоза (Vivapur 12)	15,7	15,7	15,7
	Кроскармеллоза натрия	3,0	3,0	3,0
	Стеарат магния	0,5	0,5	0,5
Всего		75	75	75

Таблица 4

Ингредиент	D50	Объемная плотность (г/мл)
Vivapur 101	65 мкм	0,26 - 0,31
Vivapur 102	130 мкм	0,28 - 0,33
Vivapur 12	180 мкм	0,30 - 0,36
Vivapur 200	250 мкм	0,31 - 0,37

Экспериментальный пример 2

Оценка однородности содержимого в гранулах премикса и в конечных гранулах

Оценивали однородность содержимого в гранулах премикса и в конечных гранулах для таблеток, приготовленных согласно Примеру 1, Примеру 4 и Сравнительному примеру 3. Результаты показаны в Таблице 5, приведенной ниже. В этом случае оценку однородности содержимого выполняли следующим образом.

1) Метод определения содержания активного вещества: 1,5 г исследуемых гранул помещали в мерную колбу емкостью 100 мл и туда добавляли 50 мл экстрагирующей жидкости. Полученную смесь диспергировали методом ультразвуковой экстракции в течение 20 минут. После этого смесь перемешивали в течение 30 минут, охлаждали до комнатной температуры и добавляли экстрагирующую жидкость до достижения отметки. Отбирали необходимое количество этого раствора, центрифугировали при 3000 об/мин в течение 10 минут и надосадочную жидкость фильтровали через мембранный фильтр RC с размером пор 0,45 мкм. Затем первые 2 мл отфильтрованного раствора отбрасывали, и полученный фильтрат использовали в качестве раствора пробы.

2) Экстрагирующая жидкость: 1,36 г дигидрофосфата калия точно взвешивали и растворяли в 1000 мл воды, затем pH доводили до 3,0 с помощью фосфорной кислоты.

3) Температурный режим: поддерживали на уровне $35^{\circ}\text{C} \pm 0,5^{\circ}\text{C}$.

4) Метод анализа: метод ВЭЖХ

- Детектор: УФ-поглощение (длина волны измерения: 225 нм)

- Колонка: C18 5 мкм/колонка 4,6 мм x 150 мм.

- Подвижная фаза: гидрофосфатный буфер + ацетонитрил.

С использованием вышеуказанного метода проверяли однородность содержимого гранул премикса и конечных гранул по Примеру 1, Примеру 4 и Сравнительному примеру 3. Результаты показаны в Таблице 5.

Поскольку основной ингредиент, энавоглифлозин, распределяется в таблетке в очень небольшом количестве (менее 0,5%), а средний размер частиц достаточно небольшой, то ожидается, что средний размер частиц микрокристаллической целлюлозы, используемой в гранулах премикса, будет значительно влиять на однородность содержания активного ингредиента в гранулах и таблетках.

Однородность содержимого проверяли при изменении среднего размера частиц микрокристаллической целлюлозы, используемой в гранулах премикса. В результате все образцы по Примерам 1-4 были признаны приемлемыми. Для образца по Сравнительному примеру 3, где средний размер частиц микрокристаллической целлюлозы составлял 180 мкм или более, установлено, что содержание энавоглифлозина в гранулах и таблетках было заметно неоднородным по сравнению с содержанием энавоглифлозина в образце по Примеру 1. Таким образом, когда средний размер частиц (D50) и объемная плотность микрокристаллической целлюлозы, используемой в гранулах премикса, выбраны равными 130 мкм или менее, и от 0,28 до 0,33, соответственно (Пример 1), то установлено, что можно получить таблетки требуемого качества с однородным распределением активного вещества.

Таблица 5

		Пример 1	Пример 4	Сравнительный пример 3
Однородность содержимого в гранулах премикса	Среднее значение (%)	97,0	102,8	101,4
	SD	1,2	1,8	5,5
Однородность содержимого в конечных гранулах	Среднее значение (%)	96,3	100,3	101,0
	SD	0,7	1,8	5,2
Однородность содержимого в конечном продукте	Приемочное значение (%)	4,5	3,4	10,4

SD - стандартное отклонение

Приготовление гранулированного материала с различным гранулометрическим составом эксципиентов во второй части смеси

Определяли размер частиц эксципиента в гранулах премикса и выбирали наиболее подходящий размер частиц эксципиента для второй части смеси.

Таблетки по Сравнительному примеру 4 и Примеру 5 готовили таким же образом, как и в Примере 1, за исключением того, что гранулометрический состав микрокристаллической целлюлозы, используемой во второй части смеси, был изменен, как показано в Таблице 6, приведенной ниже.

Таблица 6

Компонент	Ингредиент	Сравнит. пример 4	Пример 5
Гранулы премикса	Энавоглифлозин	0,3	0,3
	Микрокристаллическая целлюлоза (Vivapur 102)	50,0	50,0
	Гидроксипропилцеллюлоза	4,0	4,0
	Легкая безводная кремниевая кислота	1,0	1,0
	Стеарат магния	0,5	0,5
Вторая часть смеси	Микрокристаллическая целлюлоза (Vivapur 101)	15,7	
	Микрокристаллическая целлюлоза (Vivapur 200)		15,7
	Кроскармеллоза натрия	3,0	3,0
	Стеарат магния	0,5	0,5
Всего		75	75

Экспериментальный пример 3

Оценка однородности содержимого в конечных гранулах

Однородность содержимого в конечных гранулах оценивали для таблеток Сравнительного примера 4 и Примера 5. Результаты показаны в Таблице 7, приведенной ниже. Однородность содержимого оценивали таким же образом, как описано в Экспериментальном примере 2, представленном выше.

Однородность содержимого гранул в смеси и однородность содержимого в конечных гранулах проверяли для таблеток по Сравнительному примеру 4 и Примеру 5 с использованием вышеуказанного метода анализа. В результате подтвердили, что как содержание активного вещества в конечных гранулах, так и однородность содержимого в таблетках (различие содержания активного вещества между таблетками) были превосходными. Однако, как и в Сравнительном примере 4, подтверждено, что чем меньше средний размер частиц микрокристаллической целлюлозы, тем хуже сыпучесть гранул. Эти результаты обобщены в Таблице 7.

Таблица 7

		Пример 1	Сравнит. пример 4	Пример 5
Однородность содержимого в конечных гранулах	Среднее (%)	96,3	102,1	102,2
	SD	0,7	1,9	1,7
Однородность содержимого в таблетках	Приемочное значение (%)	4,5	5,5	5,6
Сыпучесть гранул	Индекс Карра (%)	23,3	27,7	22,7

SD - стандартное отклонение

Приготовление гранулированного материала с различным соотношением эксципиентов в гранулах премикса и во второй части смеси.

При приготовлении гранулированного материала, в котором смешаны гранулы премикса и вторая часть смеси, искали наиболее подходящее соотношение разбавителя для гранул премикса и другой части смеси.

Таблетки готовили таким же образом, как в Примере 1, за исключением того, что соотношения микрокристаллической целлюлозы, использованной в гранулах премикса и во второй части смеси, были разные, как показано в Таблице 8, приведенной ниже.

Таблица 8

Компонент	Ингредиент	Пример 6	Пример 7	Сравнит. пример 5
Гранулы премикса	Энавоглифлозин	0,3	0,3	0,3
	Микрокристаллическая целлюлоза (РН-102)	10,0	32,9	55,7
	Гидроксипропилцеллюлоза	4,0	4,0	4,0
	Легкая безводная кремниевая кислота	1,0	1,0	1,0
	Стеарат магния	0,5	0,5	0,5
Вторая часть смеси	Микрокристаллическая целлюлоза (Vivapur 12)	55,7	32,8	10,0
	Кроскармеллоза натрия	3,0	3,0	3,0
	Стеарат магния	0,5	0,5	0,5
Всего		75	75	75

Экспериментальный пример 4

Оценка сыпучести и однородности содержимого конечных гранул

Сыпучесть и однородность содержимого конечных гранул оценивали для таблеток, приготовленных согласно Примеру 6, Примеру 7 и Сравнительному примеру 5. Результаты показаны в Таблице 9, приведенной ниже. Однородность содержимого оценивали таким же образом, как описано выше в Экспериментальном примере 2.

С использованием вышеуказанного метода оценивали сыпучесть конечных гранул для таблеток по Примеру 6, Примеру 7 и Сравнительному примеру 5. В результате установили, что сыпучесть гранул становится превосходной по мере увеличения доли микрокристаллической целлюлозы во второй части смеси. В отношении однородности содержимого установили, что отклонение показателя содержания активного вещества (SD) также увеличивалось по мере увеличения доли микрокристаллической целлюлозы во второй части смеси. Это показано в Таблице 9.

Таблица 9

		Пример 1	Пример 6	Пример 7	Сравнит. пример 5
Сыпучесть гранул	Индекс Карра (%)	23,3	20,6	22,5	26,0
Однородность содержимого в конечных гранулах	Среднее (%)	96,3	101,7	100,1	101,6
	SD	0,7	4,4	3,6	1,9
Однородность содержимого в таблетках	Приемочное значение (%)	4,5	13,8	11,4	5,3

SD - стандартное отклонение

Изготовление таблеток с гидроксипропилцеллюлозой с различными среднemasсовыми молекулярными массами

Как показано в Таблице 10, приведенной ниже, таблетки готовили таким же образом, как описано в Примере 1, за исключением того, что в качестве связующего вещества использовали гидроксипропилцеллюлозу с различными среднemasсовыми молекулярными массами.

Таблица 10

	Среднemasсовая молекулярная масса гидроксипропилцеллюлозы	Вид и количество (мг) других ингредиентов
Пример 1	140000	Энавоглифлозин 0,3
Пример 8	40000	Микрокристаллическая целлюлоза 65,7 Кроскармеллоза 3.0
Сравнит. пример 6	700000	Кислота кремниевая легкая безводная 1,0 Стеарат магния 1,0

Экспериментальный пример 5

Испытание по растворению

Испытание по растворению проводили для сравнения скоростей растворения в зависимости от среднemasсовой молекулярной массы гидроксипропилцеллюлозы, используемой в качестве связующего вещества. Испытание по растворению проводили с использованием среды растворения при pH 1,2, с учетом времени максимальной абсорбционной концентрации (T_{\max}) энавоглифлозина и его растворимости в зависимости от pH.

1) Метод растворения: метод растворения 2 согласно Корейской фармакопеи (метод с лопастной мешалкой).

2) Среда растворения: pH 1,2.

3) Объем среды растворения: 500 мл.

4) Температура растворения: $37,5^{\circ}\text{C} \pm 0,5^{\circ}\text{C}$.

5) Скорость вращения лопастей: 50 об/мин.

6) Метод анализа: метод ВЭЖХ.

- Детектор: УФ-поглощение (длина волны измерения: 225 нм)

- Колонка: C18 5 мкм/колонка 4,6 мм x 150 мм.

- Подвижная фаза: гидрофосфатный буфер + ацетонитрил.

В результате установили, что в случае Сравнительного примера 6, где использовали в качестве связующего вещества гидроксипропилцеллюлозу с наивысшей среднemasсовой молекулярной массой, равной 700000, растворение задерживалась и начальная скорость растворения составляла менее 30%, при этом 30-минутная скорость растворения также не превысила величины 85%. Поскольку энавоглифлозин представляет собой соединение, имеющий T_{\max} приблизительно равное 1 часу, то ожидается, что растворение в желудочном соке окажет значительное влияние на его биодоступность. Поскольку скорость растворения при pH 1,2 особенно важна, то использование гидроксипропилцеллюлозы, имеющей высокую среднemasсовую молекулярную массу, равную 200000 или более, как в Сравнительном примере 6, нежелательно с точки зрения биодоступности, из-за того что она имеет значительное влияние на начальную скорость растворения, и, следовательно, на биодоступность. Результаты измерений скорости растворения показаны в Таблице 11, приведенной ниже, и на Фигуре 5.

Таблица 11

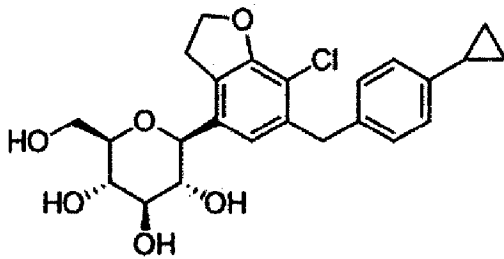
	Скорость растворения за 5 минут (%)		Скорость растворения за 15 минут (%)		Скорость растворения за 30 минут (%)	
	Среднее	SD	Среднее	SD	Среднее	SD
Пример 1	58,5	2,9	82,1	2,7	87,0	2,1
Пример 8	51,7	2,2	77,4	2,8	85,8	3,2
Сравнит. пример 6	28,4	3,1	72,8	4,0	80,1	4,8

SD - стандартное отклонение

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Фармацевтическая композиция, содержащая соединение химической формулы 1 или его фармацевтически приемлемую соль в качестве активного ингредиента, эксципиент, дезинтегрант и связующее вещество, где соединение химической формулы 1 имеет средний размер частиц 15 мкм или менее

Химическая формула 1:



2. Фармацевтическая композиция по п.1, где соединение химической формулы 1 включено в количестве менее 1 массовой части из расчета на 100 массовых частей всей фармацевтической композиции.

3. Фармацевтическая композиция по п.1, где содержание активного ингредиента в фармацевтической композиции составляет от 0,1 до 0,5 мг.

4. Фармацевтическая композиция по п.1, где эксципиент включен в количестве от 80 до 95 массовых частей из расчета на 100 массовых частей всей фармацевтической композиции.

5. Фармацевтическая композиция по п.1, где дезинтегрант включен в количестве от 2 до 8 массовых частей из расчета на 100 массовых частей всей фармацевтической композиции.

6. Фармацевтическая композиция по п.1, где связующее вещество включено в количестве от 3 до 10 массовых частей из расчета на 100 массовых частей всей фармацевтической композиции.

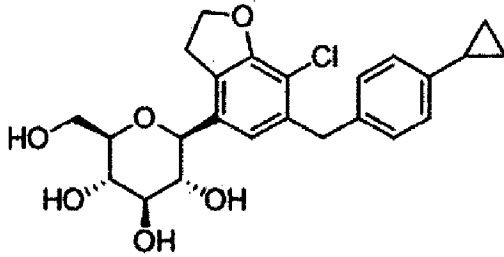
7. Фармацевтическая композиция по п.1, где скорость растворения фармацевтической композиции составляет 50% или более от общего содержания активного ингредиента через 5 минут ее растворения.

8. Фармацевтическая композиция по п.1, где скорость растворения фармацевтической композиции составляет 80% или более от общего содержания активного ингредиента через 15 минут ее растворения.

9. Фармацевтическая композиция по п.1, где скорость растворения фармацевтической композиции составляет 85% или более от общего содержания активного ингредиента через 30 минут ее растворения.

10. Фармацевтическая композиция, содержащая гранулированный материал, в котором смешаны гранулы премикса и вторая часть смеси, где гранулы премикса содержат соединение химической формулы 1 или его фармацевтически приемлемую соль

Химическая формула 1:



11. Фармацевтическая композиция по п.10, где гранулы премикса содержат соединение химической формулы 1 или его фармацевтически приемлемую соль, эксципиент, связующее вещество и лубрикант.

12. Фармацевтическая композиция по п.10, в которой вторая часть смеси содержат эксципиент, дезинтегрант и лубрикант.

13. Фармацевтическая композиция по п.10, где каждая из гранул премикса и другой части смеси содержат эксципиент.

14. Фармацевтическая композиция по п.13, где каждая из гранул премикса и другой части смеси содержат в качестве эксципиента микрокристаллическую целлюлозу.

15. Фармацевтическая композиция по п.14, где микрокристаллическая целлюлоза в гранулах премикса имеет размер частиц 130 мкм или менее.

16. Фармацевтическая композиция по п.14, где микрокристаллическая целлюлоза в гранулах премикса имеет объемную плотность от 0,26 до 0,33.

17. Фармацевтическая композиция по п.14, где микрокристаллическая целлюлоза в другой части смеси имеет размер частиц 130 мкм или более.

18. Фармацевтическая композиция по п.14, где эксципиент в другой части смеси имеет объемную плотность от 0,28 до 0,37.

19. Фармацевтическая композиция по п.13, где массовое соотношение эксципиента в гранулах премикса и эксципиента в другой части смеси находится в интервале от 4:1 до 1:1.

20. Фармацевтическая композиция по п.11, где связующее вещество представляет собой одно или несколько связующих веществ, выбранных из группы, состоящей из гидроксипропилцеллюлозы, повидона, коповидона и гипромеллозы.

21. Фармацевтическая композиция по п.20, где связующее вещество представляет собой гидроксипропилцеллюлозу, среднemasсовая молекулярная масса которой менее 200000.

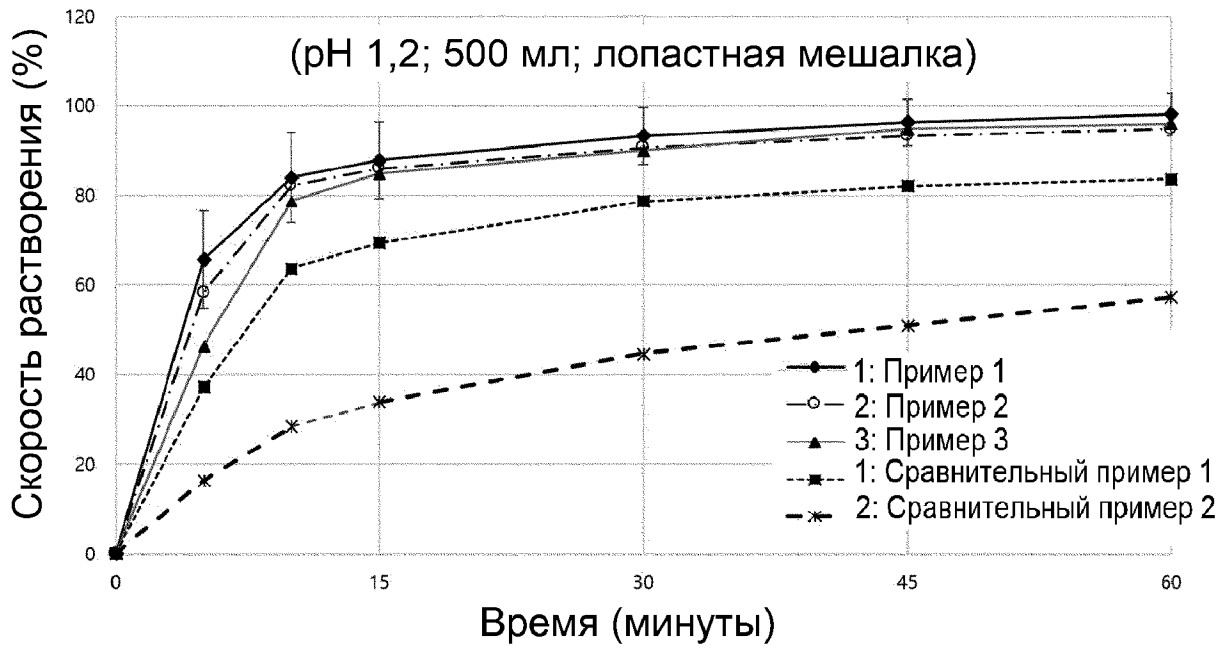
22. Фармацевтическая композиция по п.10, где гранулированный материал имеет индекс Карра от 21 до 25.

23. Фармацевтическая композиция по п.10, где гранулированный материал представляет собой сухой гранулированный материал.

24. Фармацевтическая композиция по п.10, где фармацевтическая композиция представлена в виде таблетки.

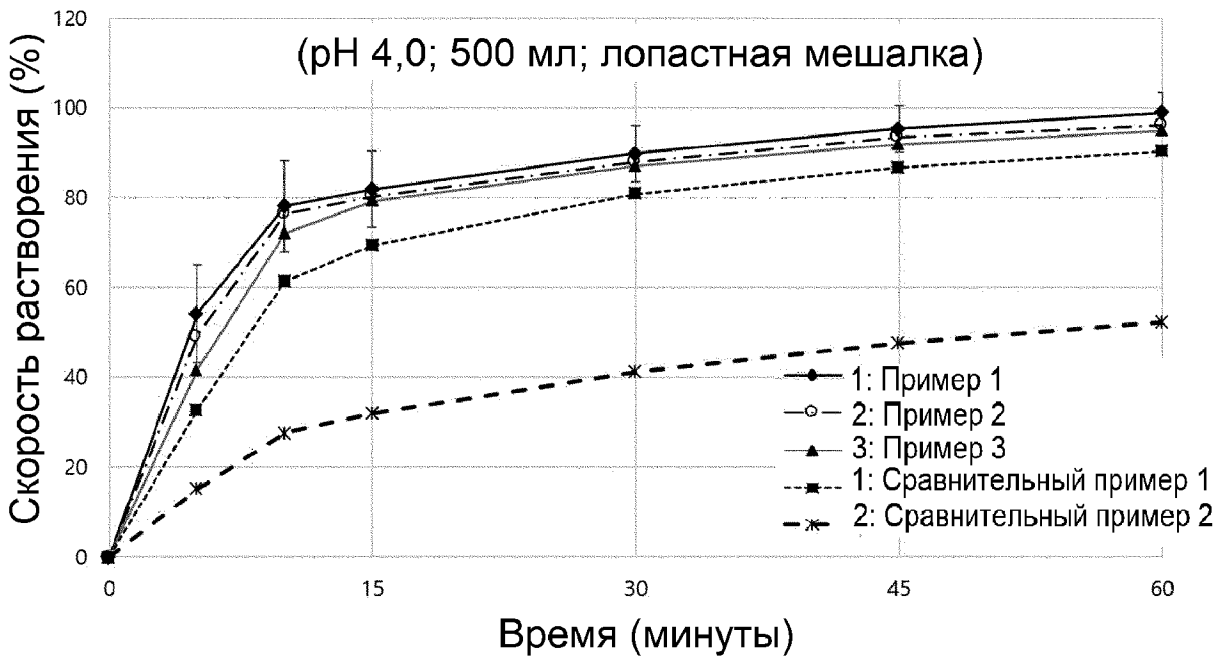
25. Фармацевтическая композиция по п.10, где фармацевтическая композиция содержит соединение химической формулы 1 в дозе 0,3 мг.

ТАБЛЕТКА ЭНАВОГЛИФЛОЗИНА

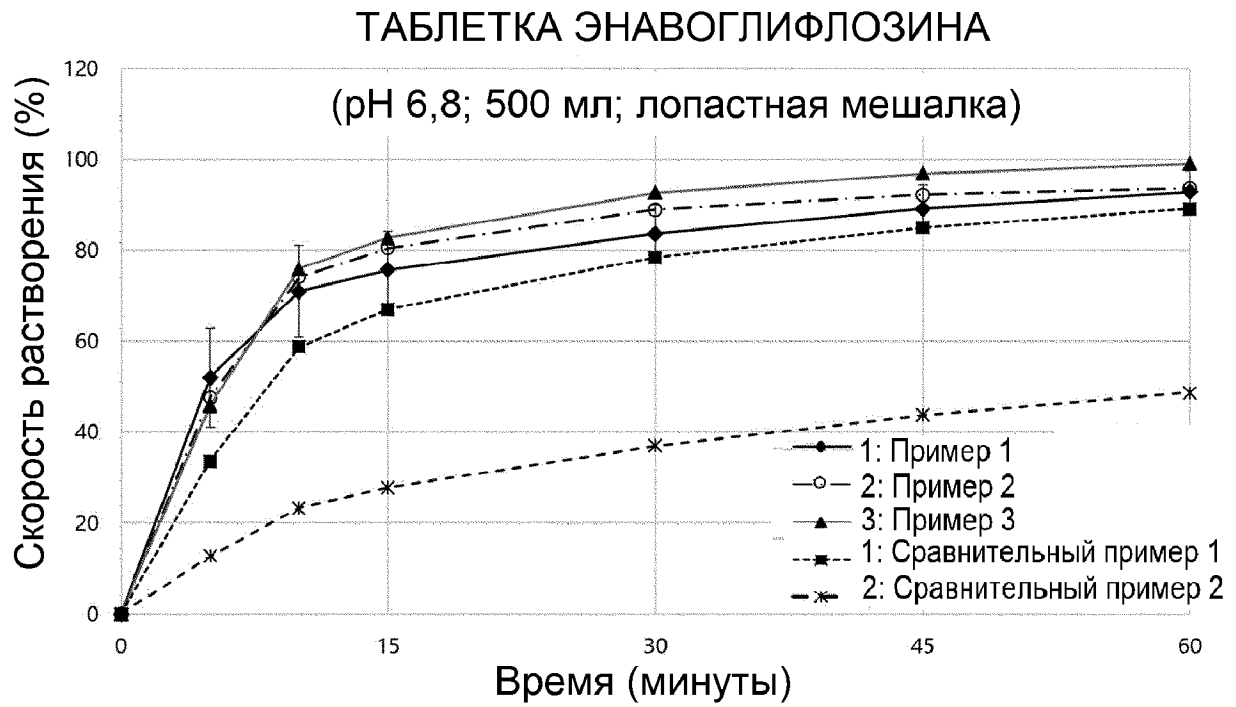
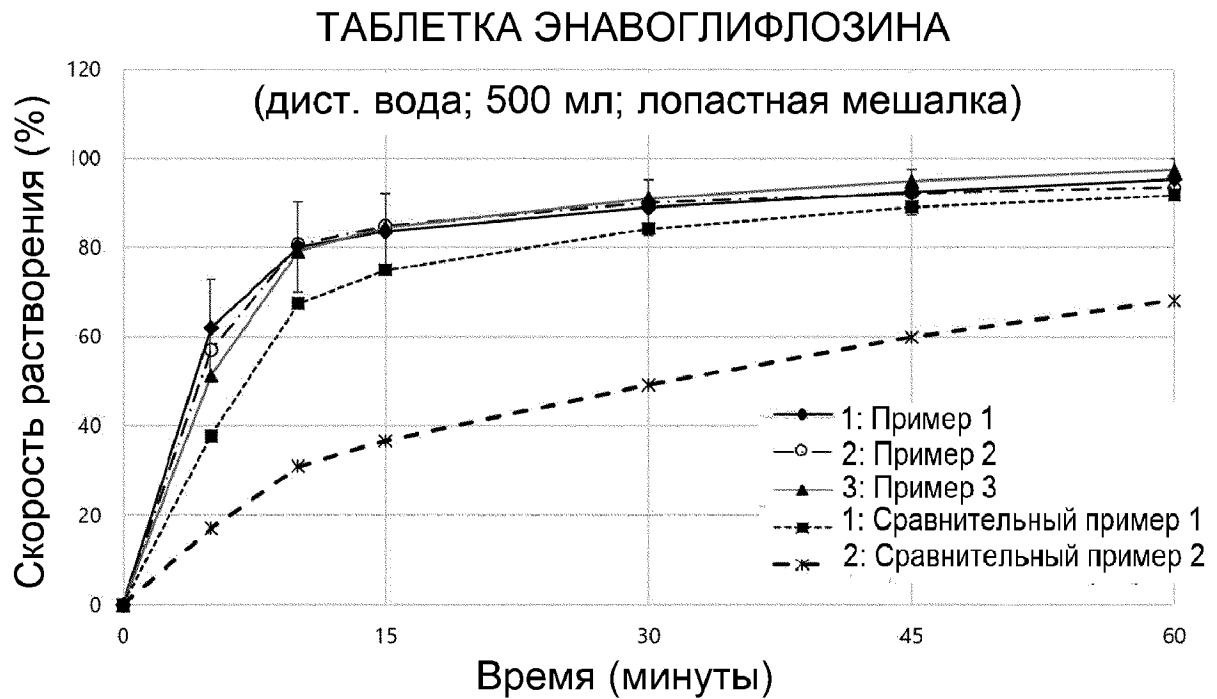


ФИГ. 1

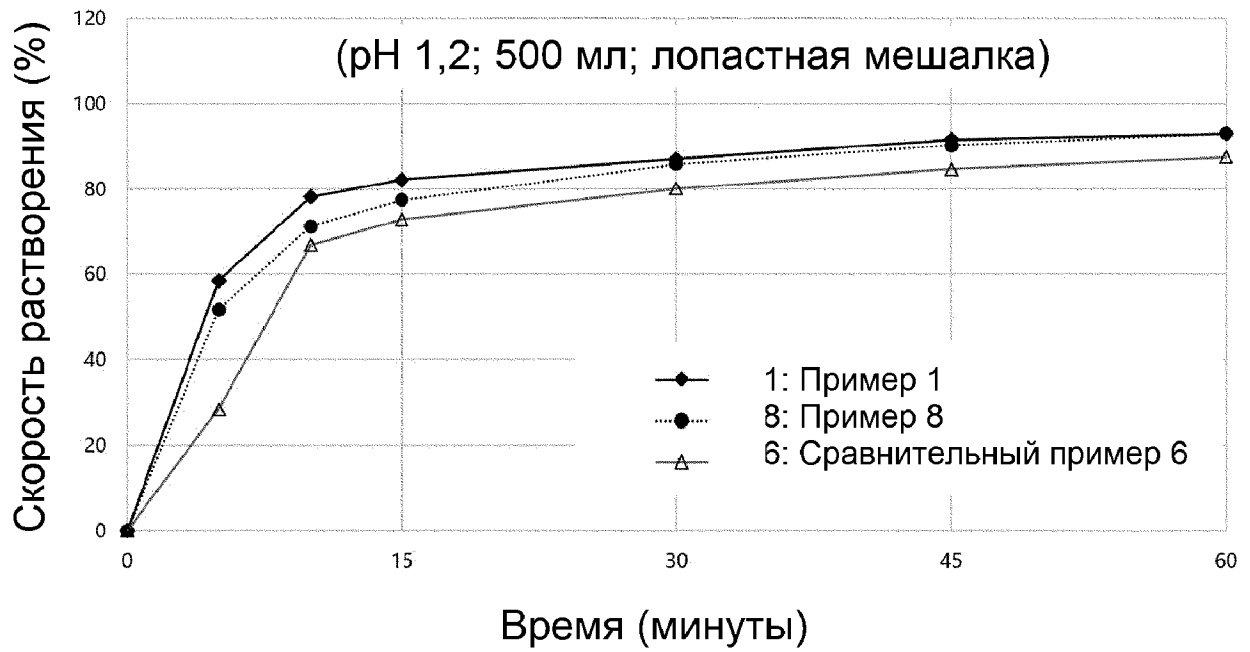
ТАБЛЕТКА ЭНАВОГЛИФЛОЗИНА



ФИГ. 2

**Фиг. 3****Фиг. 4**

ТАБЛЕТКА ЭНАВОГЛИФЛОЗИНА



Фиг. 5