

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 704 065**

51 Int. Cl.:

A61K 31/7048 (2006.01)
A61K 9/20 (2006.01)
A61K 47/02 (2006.01)
A61K 47/10 (2007.01)
A61K 47/12 (2006.01)
A61K 47/14 (2007.01)
A61K 47/26 (2006.01)
A61K 47/32 (2006.01)
A61K 47/36 (2006.01)
A61K 47/38 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **26.12.2014 PCT/JP2014/084561**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **02.07.2015 WO15099139**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **26.12.2014 E 14874030 (1)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **19.12.2018 EP 3087989**

54 Título: **Preparaciones sólidas que comprenden tofogliflozina y método para su producción**

30 Prioridad:

27.12.2013 JP 2013273060

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:

14.03.2019

73 Titular/es:

**CHUGAI SEIYAKU KABUSHIKI KAISHA (100.0%)
5-1, Ukima 5-chome
Kita-ku, Tokyo 115-8543, JP**

72 Inventor/es:

**WADA, KENTA;
HIRAYAMA, TOMOAKI;
SAKAI, KENICHI y
YOSHIMURA, SHIHO**

74 Agente/Representante:

UNGRÍA LÓPEZ, Javier

ES 2 704 065 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre Concesión de Patentes Europeas).

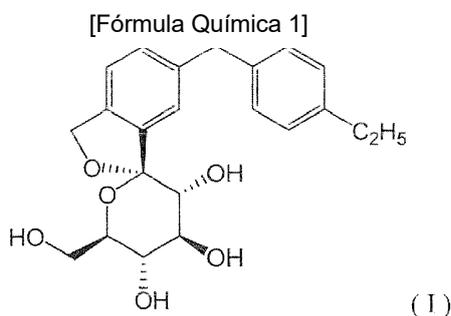
DESCRIPCIÓN

Preparaciones sólidas que comprenden tofogliflozina y método para su producción

5 La presente invención se refiere a preparaciones sólidas que contienen tofogliflozina, a saber, 1,1-Anhidro-1-C-[5-(4-etilfenil)metil-2-(hidroximetil)fenil]-β-D-glucopiranososa, que es un derivado espiroquetal, y al procedimiento de producción de las preparaciones.

Técnica anterior

10 Se sabe que un derivado espiroquetal que tiene una cierta estructura es útil para prevenir o tratar la diabetes (Documentos de Patente 1 y 2). Por ejemplo, el documento WO 2006/080421 (Documento de Patente 1) describe un compuesto representado por la siguiente fórmula (1), cuyo nombre genérico es tofogliflozina (nombre químico: 1,1-Anhidro-1-C-[5-(4-etilfenil)metil-2-(hidroximetil)fenil]-β-D-glucopiranososa), y establece que el compuesto tiene una excelente actividad inhibidora contra SGLT2.



20 Adicionalmente, el documento WO 2009/154276 (Documento de Patente 2) describe un cristal monohidratado, un co-cristal con acetato de sodio y un co-cristal con acetato de potasio del compuesto representado por la fórmula (I). El documento describe adicionalmente que el cristal monohidratado (en lo sucesivo denominado forma cristalina I) tiene picos en ángulos de difracción (2θ) de aproximadamente 3,5°, 6,9°, 10,4°, 13,8°, 16,0°, 17,2°, 18,4°, 20,8°, 21,4°, y 24,4° en el patrón de difracción de rayos X de polvo; el co-cristal con acetato de sodio tiene picos en ángulos de difracción (2θ) de aproximadamente 4,9°, 8,7°, 9,3°, 11,9°, 12,9°, 14,7°, 16,0°, 17,1°, 17,7°, 19,6°, 21,6° y 22,0° en el patrón de difracción de rayos X de polvo; y el co-cristal con acetato de potasio tiene picos en ángulos de difracción (2θ) de aproximadamente 5,0°, 10,0°, 10,4°, 12,4°, 14,5°, 15,1°, 19,0°, 20,1°, 21,4° y 25,2° en Patrón de difracción de rayos X de polvo.

30 Además, el documento WO 2012/115249 (Documento de Patente 3) describe un cristal monohidratado del compuesto representado por la fórmula (I), y el cristal monohidratado (en lo sucesivo denominado forma cristalina II) se caracteriza por tener picos en ángulos de difracción (2θ) de aproximadamente 4,0°, 7,5°, 10,8°, 12,7°, 14,0°, 14,7°, 18,0°, 18,8°, 19,5° y 22,7° en el patrón de difracción de rayos X de polvo. El documento describe adicionalmente que un cristal de solvato de acetona-agua (en lo sucesivo, denominado forma cristalina III) del compuesto representado por la fórmula (I) tiene picos en ángulos de difracción (2θ) de aproximadamente 11,0°, 12,3°, 19,2°, 20,2°, y 21,6° en el patrón de difracción de rayos X de polvo.

40 La calidad de una preparación farmacéutica que contiene un fármaco de bajo punto de fusión se deteriora significativamente debido a la fusión del fármaco durante el almacenamiento a una temperatura elevada, y esto ha resultado problemático. En los polvos o los gránulos, la fusión de un fármaco provoca coagulación. En los comprimidos, la fusión de un medicamento causa problemas, tales como la exudación del medicamento, el moteado o el cambio de color durante el almacenamiento, y la adhesión del material del comprimido a la máquina para formar comprimidos en el momento de la formación de comprimidos (adherencia). Para hacer frente a tales problemas, el documento JP 2006-160730 A (Documento de Patente 4) describe la producción de gránulos a partir de una mezcla de un portador adsorbente, tal como silicato de calcio, hidróxido de magnesio, co-precipitado de hidróxido de aluminio o hidrotalcita sintética, con un fármaco de bajo punto de fusión, como medio para afrontar problemas, tales como la exudación de una sustancia de bajo punto de fusión y la coagulación de polvos y gránulos, que surgen durante el almacenamiento a alta temperatura, así como defectos de compresión tales como la adherencia.

45 Adicionalmente, el documento JP H10-287561 A informa sobre una preparación sólida obtenida mediante adsorción de ibuprofeno que tiene un bajo punto de fusión en un excipiente poroso, tal como silicato de calcio o anhídrido silícico ligero.

50 El documento JP S56-145214 A (Documento de patente 6) describe la obtención de comprimidos mediante la adición de silicatos a una sustancia de bajo punto de fusión como estabilizador para aumentar el punto eutéctico y evitar la fusión de la sustancia, para reducir así la variación en el contenido de la sustancia de bajo punto de fusión

del comprimido a comprimido y reducir los cambios en propiedades tales como la disolución y la dureza. El documento JP S63-243034 A (Documento de Patente 7) describe una preparación sólida obtenida mezclando una sustancia de bajo punto de fusión con silicato de calcio que adsorbe la sustancia, para reducir así la adherencia. El documento JP 2000-239185 A (Documento de Patente 8) describe una composición farmacéutica que se ha granulado utilizando anhídrido silícico ligero para reducir, por ejemplo, la adherencia y la influencia sobre los componentes estimuladores (p. ej., el amargor). El documento JP 2005-104934 A (Documento de Patente 9) describe una composición obtenida al fundir una sustancia de bajo punto de fusión combinándola inicialmente con silicato de calcio, para evitar la variación de comprimido a comprimido en el contenido de fármaco en la formación de comprimidos causada por la fusión de la sustancia de bajo punto de fusión o para evitar un tiempo de disgregación prolongado (para mejorar la estabilidad durante el almacenamiento).

Desde el punto de vista de la producción, los comprimidos se dividen en gran medida en los siguientes grupos: comprimidos compactados mediante compresión, que se producen al comprimir un medicamento en una forma determinada, y comprimidos moldeados, que se producen al humedecer los ingredientes de un medicamento con un disolvente y formar y moldear, la mezcla humedecida hasta una cierta forma. La producción de los comprimidos compactados mediante compresión es la más alta de todas las formas de dosificación. Los ejemplos de métodos de producción típicos de los comprimidos compactados mediante compresión incluyen la compresión directa en polvo (compresión directa) y la compresión por granulación húmeda. La compresión directa es un procedimiento mediante el cual se mezclan un agente medicinal y aditivos en forma de polvo y la mezcla se comprime directamente en comprimidos. Este procedimiento requiere la menor cantidad de etapas y es económico, mientras que puede causar problemas tales como la insuficiente dureza del comprimido, la superficie del comprimido en polvo y la falta de uniformidad de contenido de comprimido a comprimido o dentro de cada comprimido. La granulación húmeda es un procedimiento en el que un agente medicinal y aditivos se granulan por el método en húmedo y los gránulos se comprimen en comprimidos. Aunque este procedimiento requiere muchas etapas, se utiliza ampliamente debido a las muchas ventajas que ofrece; por ejemplo, un agente medicinal es fácil de distribuir uniformemente en comprimidos, y cubrir la superficie de un agente medicinal poco soluble en agua con un polímero hidrófilo (aglutinante) puede mejorar la disolución y la dureza de los comprimidos, así como evitar que aparezcan polvos en las superficies del comprimido (Documento No Relacionado con Patentes 1).

30 **Lista de referencias**

Documentos de Patente

35 Documento de Patente 1: WO 2006/080421
 Documento de Patente 2: WO 2009/154276
 Documento de Patente 3: WO 2012/115249
 Documento de Patente 4: JP 2006-160730 A
 Documento de Patente 5: JP H10-287561 A
 Documento de Patente 6: JP S56-145214 A
 40 Documento de Patente 7: JP S63-243034 A
 Documento de Patente 8: JP 2000-239185 A
 Documento de Patente 9: JP 2005-104934 A

Documentos No Relacionados con Patentes

45 Documento No Relacionado con Patentes 1: Yamamoto, K, Supervisor editorial; "Basics of Science of Drug Formulation"; Elsevier Japan; 5 de diciembre de 2008; pág. 126-129

50 **Compendio de la invención**

Problema técnico

55 No se ha informado nada sobre preparaciones sólidas de tofogliflozina, que es un compuesto de bajo punto de fusión (la forma cristalina I tiene un punto de fusión de aproximadamente 71°C), que se puede utilizar como productos farmacéuticos. Además, los autores de la presente solicitud han investigado la producción de preparaciones sólidas de tofogliflozina y han encontrado que los métodos y formulaciones de producción convencionales no proporcionarían preparaciones sólidas de tofogliflozina que tuvieran suficientes propiedades de disgregación y disolución.

60 En vista de lo anterior, un objeto de la presente invención es proporcionar preparaciones sólidas que contienen tofogliflozina con propiedades mejoradas de disgregación y disolución.

Solución al problema

Los autores de la presente invención han encontrado que mezclar tofogliflozina con al menos una carga, al menos un disgregante y/o al menos un lubricante, y a continuación comprimir la mezcla por compresión directa puede producir comprimidos con propiedades mejoradas de disgregación y disolución. Adicionalmente, los autores de la presente invención han encontrado que se pueden mejorar las propiedades de disgregación y disolución ajustando la razón en peso de silicato de calcio a un cierto bajo nivel.

La presente invención se ha alcanzado en base a dichos descubrimientos y, más específicamente, la presente invención se define como en las reivindicaciones adjuntas. En la presente memoria se describen los siguientes apartados [1] a [27].

[1] Una composición farmacéutica que comprende tofogliflozina como ingrediente activo, en donde la composición es un comprimido obtenido por compresión directa de una mezcla en polvo de al menos un aditivo con tofogliflozina, y el aditivo comprende al menos un excipiente.

[2] La composición farmacéutica del apartado [1], en donde el excipiente se selecciona del grupo que consiste en almidón de maíz, almidón de patata, almidón de trigo, almidón de arroz, almidón alfa parcial, almidón alfa, hidrato de lactosa, fructosa, glucosa, manitol, fosfato de calcio dibásico anhidro, celulosa cristalina, y carbonato de calcio precipitado.

[3] La composición farmacéutica del apartado [1] o [2], en donde el aditivo comprende adicionalmente al menos un disgregante.

[4] La composición farmacéutica del apartado [3], en donde el disgregante se selecciona del grupo que consiste en glicolato de almidón sódico, carboximetilcelulosa, carboximetilcelulosa cálcica, carboximetilalmidón sódico, croscarmelosa sódica, crospovidona, hidroxipropilcelulosa de baja sustitución y hidroxipropilalmidón.

[5] La composición farmacéutica de uno cualquiera de los apartados [1] a [4], en donde el aditivo comprende adicionalmente al menos un lubricante.

[6] La composición farmacéutica del apartado [5], en donde el lubricante se selecciona del grupo que consiste en estearato de magnesio, estearato de calcio, talco, éster de ácido graso de sacarosa, estearilfumarato de sodio y aceite hidrogenado.

[7] La composición farmacéutica de uno cualquiera de los apartados [1] a [6], estando la composición sustancialmente libre de silicato de calcio.

[8] La composición farmacéutica de uno cualquiera de los apartados [1] a [7], en donde la tofogliflozina consiste en una forma cristalina I, una forma cristalina II, una forma cristalina III, un co-cristal con acetato de sodio, un co-cristal con acetato de potasio, una forma amorfa, o una mezcla de los mismos.

[9] La composición farmacéutica del apartado [8], en donde la tofogliflozina consiste en una forma cristalina I, una forma cristalina II, una forma amorfa o una mezcla de las mismas.

[10] La composición farmacéutica de uno cualquiera de los apartados [1] a [9], en donde la razón en peso de ingrediente activo tofogliflozina varía de 2,5 a 40% en peso con respecto al peso total de la composición.

[11] La composición farmacéutica de uno cualquiera de los apartados [5] a [10], en donde el lubricante representa menos de 4,0% en peso del peso total de la composición.

[12] La composición farmacéutica de uno cualquiera de los apartados [3] a [11], en donde el excipiente representa de 20 al 80% en peso del peso total de la composición y el disgregante representa de 1,0 al 4,0% en peso del peso total de la composición.

[13] La composición farmacéutica de uno cualquiera de los apartados [1] a [12], en donde el aditivo contiene excipientes, un disgregante y un lubricante, siendo los excipientes hidrato de lactosa y celulosa cristalina, siendo el disgregante croscarmelosa sódica y siendo el lubricante aceite hidrogenado, estearato de magnesio, o una mezcla de los mismos.

[14] Un método para producir una composición farmacéutica que es un comprimido que comprende tofogliflozina como ingrediente activo, en donde el método comprende:

mezclar un aditivo y tofogliflozina para preparar una mezcla en polvo, y obtener un comprimido a partir de la mezcla de polvo por compresión directa, en donde el aditivo comprende al menos un excipiente.

[15] El método del apartado [14], en donde el excipiente se selecciona del grupo que consiste en almidón de maíz, almidón de patata, almidón de trigo, almidón de arroz, almidón alfa parcial, almidón alfa, hidrato de lactosa, fructosa, glucosa, manitol, fosfato de calcio dibásico anhidro, celulosa cristalina, y carbonato de calcio precipitado.

[16] El método del apartado [14], en donde el aditivo comprende adicionalmente al menos un disgregante.

[17] El método del apartado [16], en donde el disgregante se selecciona del grupo que consiste en glicolato de almidón sódico, carboximetilcelulosa, carboximetilcelulosa cálcica, carboximetil almidón sódico, croscarmelosa sódica, crospovidona, hidroxipropilcelulosa de baja sustitución e hidroxipropilalmidón.

[18] El método de uno cualquiera de los apartados [14] a [17], en donde el aditivo comprende adicionalmente al menos un lubricante.

[19] El método del apartado [18], en donde el lubricante se selecciona del grupo que consiste en estearato de

magnesio, estearato de calcio, talco, éster de ácido graso de sacarosa, estearil fumarato de sodio y aceite hidrogenado.

[20] El método de uno cualquiera de los apartados [14] a [19], en donde la composición está sustancialmente libre de silicato de calcio.

5 [21] El método de uno cualquiera de los apartados [14] a [20], en donde la tofogliflozina comprende una forma cristalina I, una forma cristalina II, una forma cristalina III, un co-cristal con acetato de sodio, un co-cristal con acetato de potasio, una forma amorfa, o una mezcla de los mismos.

[22] El método del apartado [21], en donde la tofogliflozina comprende una forma cristalina I, una forma cristalina II, una forma amorfa, o una mezcla de las mismas.

10 [23] El método de uno cualquiera de los apartados [14] a [22], en donde la razón en peso de ingrediente activo tofogliflozina varía de 2,5 a 40% en peso con respecto al peso total de la composición.

[24] El método de uno cualquiera de los apartados [18] a [23], en donde el lubricante representa menos de 4,0% en peso del peso total de la composición.

15 [25] El método de uno cualquiera de los apartados [16] a [24], en donde la carga representa de 20 al 80% en peso del peso total de la composición y el disgregante representa de 1,0 al 4,0% en peso del peso total de la composición.

[26] El método de uno cualquiera de los apartados [14] a [25], en donde el aditivo comprende hidratos de lactosa, celulosa cristalina, croscarmelosa sódica y aceite hidrogenado y/o estearato de magnesio.

20 [27] Una preparación sólida que comprende tofogliflozina como ingrediente activo, hidrato de lactosa, celulosa cristalina, croscarmelosa sódica y aceite hidrogenado y/o estearato de magnesio.

[28] La preparación sólida del apartado [27] tiene una forma de dosificación seleccionada de un comprimido, una cápsula o un gránulo.

25 Un experto en la técnica apreciaría que la presente invención incluye una cualquiera o cualquier combinación de dos o más de las realizaciones anteriores, si son técnicamente compatibles entre sí en base al conocimiento técnico común de los expertos en la técnica.

Efectos ventajosos de la invención

30 De acuerdo con la presente invención, se proporcionan preparaciones sólidas con propiedades mejoradas de disgregación y disolución. Adicionalmente, la invención proporciona una preparación sólida con propiedades mejoradas de disgregación y disolución ajustando la razón en peso de silicato de calcio, que es un aditivo de la preparación sólida, a un nivel bajo. El uso del método de la presente invención hace posible proporcionar una preparación sólida que permita una liberación rápida de un componente farmacológico.

35 **Breve descripción de los dibujos.**

La Fig. 1 es un diagrama que muestra una relación entre la dureza y el tiempo de disolución de un comprimido que contiene 20% en peso del ingrediente activo hidrato de tofogliflozina (forma cristalina I) para un caso donde el comprimido se produjo por compresión directa y un caso donde el comprimido se produjo por granulación húmeda (Ejemplo de Prueba 2).

40 Utilizando los valores de la función f_2 obtenidos en el Ejemplo de Prueba 8, se realizó un análisis factorial utilizando ingeniería de calidad (el método de Taguchi, L18). La Figura 2 es un diagrama de causa y efecto que utiliza los niveles de condiciones (condiciones de formulación) que se muestran en la Tabla 6.

45 La Fig. 3 es un diagrama que muestra una razón entre el tiempo de disgregación y la presión de compresión para cada producto inicial y un producto acelerado de comprimidos que contienen 40% en peso del ingrediente activo hidrato de tofogliflozina (forma cristalina I) producidos por compresión directa (Ejemplo de Prueba 1).

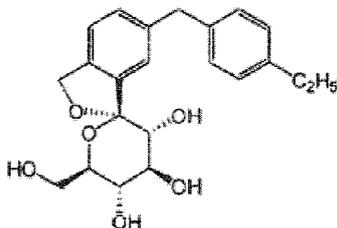
50 La Fig. 4 es un diagrama que muestra una razón entre el tiempo de disgregación y la presión de compresión para cada producto inicial y un producto acelerado de comprimidos que contienen 40% en peso del ingrediente activo hidrato de tofogliflozina (forma cristalina I) producidos por granulación húmeda (Ejemplo de Prueba 1).

Descripción de las realizaciones

55 La presente invención se refiere a una composición farmacéutica que comprende tofogliflozina como ingrediente activo, siendo la composición un comprimido obtenido por compresión directa de una mezcla en polvo de al menos un aditivo con tofogliflozina, comprendiendo el aditivo al menos una carga. Adicionalmente, la presente invención se refiere a un método para producir la composición.

60 El término "tofogliflozina" como se emplea en la presente invención se refiere a un compuesto que tiene el nombre químico, 1,1-anhidro-1-C-[5-(4-etilfenil)metil-2-(hidroximetil)fenil]-β-D-glucopiranosa, y que está representado por la fórmula (I).

[Fórmula Química 2]



(1)

La "carga" como se emplea en la presente invención se ilustra mediante sacáridos (p. ej., lactosa, hidrato de lactosa, fructosa, glucosa), alcoholes de azúcar (p. ej., manitol), almidones (p. ej., almidón de maíz, almidón de patata, almidón de trigo, almidón de arroz), almidón alfa parcial, almidón alfa), celulosas (p. ej., celulosa cristalina) y sales inorgánicas (p. ej., silicato de calcio, fosfato de calcio dibásico anhidro, carbonato de calcio precipitado), más específicamente, almidón de maíz, almidón de patata, almidón de trigo, almidón de arroz, almidón alfa parcial, almidón alfa, hidrato de lactosa, fructosa, glucosa, manitol, fosfato de calcio dibásico anhidro, celulosa cristalina, y carbonato de calcio precipitado, y más preferiblemente, lactosa y celulosa cristalina.

El "disgregante" como se emplea en la presente invención se ilustra mediante almidón, glicolato sódico, carboximetilcelulosa, carboximetilcelulosa cálcica, carboximetil almidón sódico, croscarmelosa sódica, crospovidona, hidroxipropilcelulosa de baja sustitución e hidroxipropilalmidón. Más preferiblemente, dicho disgregante es croscarmelosa sódica, por ejemplo.

El "lubricante" como se emplea en la presente invención se ilustra mediante estearato de magnesio, estearato de calcio, talco, éster de ácido graso de sacarosa, estearil fumarato de sodio y aceite hidrogenado. Más preferiblemente, dicho lubricante es estearato de magnesio o aceite hidrogenado, por ejemplo.

Además de los ingredientes mencionados anteriormente, la preparación sólida de acuerdo con la presente invención puede contener agentes utilizados típicamente tales como aglutinantes, agentes lubricantes y colorantes, o agentes aromatizantes, y también puede contener, según sea necesario, estabilizantes, emulsionantes, absorbentes, tensioactivos, modificadores de pH, antisépticos, antioxidantes o similares. Las preparaciones sólidas se pueden formular combinando ingredientes comúnmente utilizados como materias primas de preparaciones sólidas.

El "aditivo", como se emplea en la presente invención, se refiere a ingredientes comúnmente utilizados como materias primas de preparaciones sólidas, cuyos ejemplos pueden incluir cargas, disgregantes, lubricantes, aglutinantes, agentes lubricantes y colorantes, agentes aromatizantes, estabilizantes, emulsionantes, absorbentes, tensioactivos, modificadores de pH, antisépticos y antioxidantes.

La "preparación sólida" como se emplea en la presente memoria se refiere a formas de dosificación tales como comprimidos, polvos, gránulos finos, gránulos, comprimidos recubiertos, cápsulas, jarabes secos, trociscos, supositorios. La forma de dosificación se refiere a la forma misma de un producto farmacéutico acabado o similar. La forma de dosificación de la preparación sólida de acuerdo con la presente invención es preferiblemente cápsulas, tablas o gránulos, y más preferiblemente cápsulas o comprimidos, pero se pueden utilizar otras formas si tienen ingredientes típicamente utilizados en el campo de la formulación farmacéutica y formas y tamaños típicos.

La dureza de los comprimidos se puede ajustar de acuerdo, por ejemplo, con el tipo de aditivos utilizados en la preparación de los comprimidos o las presiones de compresión. La presión de compresión utilizada en la formación de la composición farmacéutica de la presente invención varía, por ejemplo, de 5 a 20 kN, más específicamente, de 6,5 a 18,5 kN, y aún más específicamente, de 8 a 12 kN. Adicionalmente, la dureza del comprimido de la composición farmacéutica de la presente invención varía, por ejemplo, de 20 a 200 N, más específicamente, de 30 a 150 N, y aún más específicamente, de 50 a 100 N.

En la composición se pueden utilizar colorantes que se pueden añadir a productos farmacéuticos. Los agentes saborizantes que se van a utilizar pueden incluir cacao en polvo, mentol, polvo aromático, aceite de menta, alcanfor de Borneo y canela en polvo.

Por supuesto, tales comprimidos o gránulos se pueden recubrir con un recubrimiento de azúcar u otro recubrimiento adecuado, según sea apropiado. Adicionalmente, al producir una preparación líquida tal como un jarabe o un inyectable, se añaden, según sea apropiado, agentes como un modificador de pH, disolvente y agente de tonicidad, más agentes tales como solubilizantes y estabilizadores a un compuesto de acuerdo con la presente invención o una sal farmacológicamente aceptable de los mismos para formular la preparación.

La "forma cristalina I" como se emplea en la presente invención se refiere a un cristal monohidratado del compuesto

representado por la fórmula (I). Se describe que el cristal monohidratado tiene picos en ángulos de difracción (2θ) de aproximadamente $3,5^\circ$, $6,9^\circ$, $10,4^\circ$, $13,8^\circ$, $16,0^\circ$, $17,2^\circ$, $18,4^\circ$, $20,8^\circ$, $21,4^\circ$ y $24,4^\circ$ en el patrón de difracción de rayos X de polvo (Documento de Patente 2).

5 La "forma cristalina II" como se emplea en la presente invención se refiere a un cristal monohidratado del compuesto representado por la fórmula (I). Se describe que el cristal monohidratado se caracteriza por tener picos en ángulos de difracción (2θ) de aproximadamente $4,0^\circ$, $7,5^\circ$, $10,8^\circ$, $12,7^\circ$, $14,0^\circ$, $14,7^\circ$, $18,0^\circ$, $18,8^\circ$, $19,5^\circ$ y $22,7^\circ$ en el patrón de difracción de rayos X de polvo (Documento de Patente 3).

10 La "forma cristalina III" como se emplea en la presente invención se refiere a un cristal de solvato de acetona y agua del compuesto representado por la fórmula (I). Se describe que el cristal de solvato de acetona y agua tiene picos en ángulos de difracción (2θ) de aproximadamente $11,0^\circ$, $12,3^\circ$, $19,2^\circ$, $20,2^\circ$ y $21,6^\circ$ en el patrón de difracción de rayos X de polvo (Documento de Patente 3).

15 El "co-cristal con acetato de sodio", como se emplea en la presente invención, se refiere a un co-cristal con acetato de sodio del compuesto representado por la fórmula (I). Se describe que el co-cristal con acetato de sodio tiene picos en ángulos de difracción (2θ) de aproximadamente $4,9^\circ$, $8,7^\circ$, $9,3^\circ$, $11,9^\circ$, $12,9^\circ$, $14,7^\circ$, $16,0^\circ$, $17,1^\circ$, $17,7^\circ$, $19,6^\circ$, $21,6^\circ$ y $22,0^\circ$ en el patrón de difracción de rayos X de polvo (Documento de Patente 2).

20 El "co-cristal con acetato de potasio", como se emplea en la presente invención, se refiere a un co-cristal con acetato de potasio del compuesto representado por la fórmula (I). Se describe que el co-cristal con acetato de potasio tiene picos en ángulos de difracción (2θ) de aproximadamente $5,0^\circ$, $10,0^\circ$, $10,4^\circ$, $12,4^\circ$, $14,5^\circ$, $15,1^\circ$, $19,0^\circ$, $20,1^\circ$, $21,4^\circ$ y $25,2^\circ$ en el patrón de difracción de rayos X de polvo (Documento de Patente 2).

25 Preferiblemente, la tofogliflozina utilizada en la preparación sólida de la presente invención se selecciona del grupo que consiste en una forma cristalina I, una forma cristalina II, una forma cristalina III, un co-cristal con acetato de sodio, un co-cristal con acetato de potasio, una forma amorfa, o una mezcla de los mismos. Más preferiblemente, la tofogliflozina utilizada en la preparación sólida se selecciona del grupo que consiste en una forma cristalina I, una forma cristalina II, una forma amorfa, o una mezcla de las mismas. Aún más preferiblemente, la tofogliflozina utilizada en la preparación sólida es una forma cristalina I. Las proporciones de las formas cristalinas contenidas en la tofogliflozina pueden determinarse utilizando la medición NRI, la RMN en estado sólido, el método de difracción de rayos X de polvo, la espectrometría Raman, o similares.

35 La preparación sólida de la presente invención se produce mezclando no solo tofogliflozina y al menos una carga, sino también al menos un disgregante y/o al menos un lubricante y a continuación comprimiendo directamente la mezcla. Adicionalmente, la presente invención proporciona un método para producir una preparación sólida que contiene tofogliflozina, al menos una carga, y al menos un disgregante y/o al menos un lubricante y que se forma por compresión directa.

40 La "compresión directa" como se emplea en la presente invención se refiere a un procedimiento por el cual se mezclan un ingrediente activo y aditivos en forma de polvo y la mezcla se comprime directamente en comprimidos. La "granulación húmeda" se refiere a un procedimiento en el que un agente medicinal y aditivos se granulan mediante un método húmedo y los gránulos se comprimen en comprimidos. El "método húmedo" se refiere a un procedimiento para producir masa granular mezclando un agente medicinal y un aditivo, y a continuación pulverizando agua directamente sobre la mezcla en polvo o colocando una solución acuosa en forma de pasta, en la cual se ha disuelto o dispersado un aglutinante sobre la mezcla en polvo.

50 La presión de compresión utilizada en la fabricación de comprimidos se puede ajustar según los ingredientes o la dureza requerida de un comprimido. La dureza del comprimido se puede ajustar según, por ejemplo, el tipo de aditivos utilizados en la preparación del comprimido o la presión de compresión. La presión de compresión utilizada en la formación de la composición farmacéutica de la presente invención varía, por ejemplo, de 5 a 20 kN, más específicamente, de 6,5 a 18,5 kN, y aún más específicamente, de 8 a 12 kN. Adicionalmente, la dureza del comprimido de la composición farmacéutica de la presente invención varía, por ejemplo, de 20 a 200 N, más específicamente, de 30 a 150 N, y aún más específicamente, de 50 a 100 N.

55 La dosis de la preparación sólida de acuerdo con la presente invención se puede seleccionar en función del nivel de síntomas, la edad, el sexo, el peso corporal, la vía de administración, el tipo de sal, el tipo específico de enfermedad y similares.

60 "Sustancialmente libre de silicato de calcio", como se emplea en la presente invención, se refiere a que la preparación sólida se produce por compresión directa, de manera que la razón en peso de silicato de calcio en la preparación es preferiblemente menor que 2,5% o menor que 2,0%, más preferiblemente menor que 1,75%, menor que 1,5%, menor que 1,25%, menor que 1,0% o menor que 0,75%.

En una realización no limitante de la presente invención, se prefiere, sin limitación, que la preparación sólida esté

sustancialmente libre no solo de silicato de calcio, sino también de anhídrido silícico ligero, dióxido de silicio hidratado, silicato de calcio, producto co-precipitado de hidróxido de magnesio y aluminio hidróxido, silicato de aluminio sintético, hidrotalcita sintética o aluminometasilicato de magnesio.

5 La "razón en peso" como se emplea en la presente invención se refiere a una razón que compara el peso de un ingrediente activo o un aditivo con el peso total de la preparación farmacéutica.

10 En una realización de la presente invención, la razón en peso de tofogliflozina en la preparación sólida es preferiblemente, pero no se limita a, en el intervalo de 1,0% en peso a 80% en peso, 1,0% en peso a 70% en peso, 1,0% en peso a 60% en peso, 1,0% en peso a 50% en peso, 2,5% en peso a 40% en peso, 10% en peso a 40% en peso, o 20% en peso a 40% en peso. La preparación se puede producir utilizando hidrato de tofogliflozina, y en ese caso, la razón en peso de tofogliflozina se calcula en función del peso de tofogliflozina contenido en el hidrato.

15 Desde el punto de vista de la prevención de defectos en la compactación mediante compresión, la razón en peso de tofogliflozina en la preparación sólida es preferiblemente, pero no se limita a, 60% en peso o menos, 50% en peso o menos, 40% en peso o menos, 30% en peso o menos, o 20% en peso o menos. Adicionalmente, la razón es preferiblemente, pero no se limita a, 1,0% en peso o más, 2,5% en peso o más, o 5,0% en peso o más.

20 En una realización de la presente invención, la razón en peso de una carga en la preparación sólida se encuentra preferiblemente, pero no se limita a, la proporción de 5,0% en peso a 95% en peso, 10% en peso a 90% en peso, 15% en peso a 85% en peso, o 20% en peso a 80% en peso.

25 En una realización de la presente invención, la razón en peso total de hidrato de lactosa y celulosa cristalina en la preparación sólida se encuentra preferiblemente, pero no se limita a, el intervalo de 5,0% en peso a 95% en peso, 10% en peso a 90% en peso, 15% en peso a 85% en peso, o 20% en peso a 80% en peso.

30 En una realización de la presente invención, la razón en peso de un disgregante en la preparación sólida es preferiblemente, pero no se limita a, 50% en peso o menos, 30% en peso o menos, 20% en peso o menos, 10% en peso o menos, 8,0% en peso o menos, 6,0% en peso o menos, 4,0% en peso o menos, 2,0% en peso o menos, o 1,0% en peso o menos.

35 En una realización de la presente invención, la razón en peso de croscarmelosa en la preparación sólida es preferiblemente, pero no se limita a, 10% en peso o menos, 8,0% en peso o menos, 6,0% en peso o menos, 4,0% en peso o menos, 2,0 % en peso o menos, o 1,0% en peso o menos. Además, la relación es preferiblemente, pero no se limita a, al menos 0,1% en peso o al menos 0,5% en peso.

40 En una realización de la presente invención, la razón en peso de un lubricante en la preparación sólida es preferiblemente, pero no se limita a, menor que 20% en peso, menor que 10% en peso, menor que 8,0% en peso, menor que 6,0% en peso, menor que 5,0% en peso, menor que 4,0% en peso, menor que 3,0% en peso, o menor que 2,0% en peso. Adicionalmente, la razón es preferiblemente, pero no se limita a, al menos 0,1% en peso, al menos 0,5% en peso, o al menos 1,0% en peso.

45 En una realización de la presente invención, la razón en peso total de aceite hidrogenado y estearato de magnesio en la preparación sólida es preferiblemente, pero no se limita a, menor que 10% en peso, menor que 8,0% en peso, menor que 6,0% en peso, menos de 5,0% en peso, menos de 4,5% en peso, menos de 4,0% en peso, menos de 3,5% en peso, menos de 3,0% en peso, o menos de 2,5% en peso. Además, la relación también es preferiblemente, pero no se limita a, al menos 0,1% en peso, al menos 0,5% en peso, al menos 1,0% en peso, o al menos 1,5% en peso.

50 Una realización no limitante de la presente invención proporciona un comprimido que contiene el ingrediente activo tofogliflozina en una razón en peso de 20%, hidrato de lactosa en una razón en peso de 55%, celulosa cristalina en una razón en peso de 20%, croscarmelosa sódica en una razón en peso de 2%, y aceite hidrogenado y estearato de magnesio en total en una razón en peso de 3%.

55 Cuando el término "y/o" se utilizó en el contexto de expresar una combinación de aditivos en la memoria descriptiva, el término se refiere a cualquier posible combinación de "y" y "o". Más específicamente, por ejemplo, una expresión "cargas, disgregantes y/o lubricantes" se refiere a las siguientes variaciones de aditivos: (a) cargas, (b) disgregantes, (c) lubricantes, (d) cargas y disgregantes, (e) cargas y lubricantes, (f) disgregantes y lubricantes, y (g) cargas, disgregantes y lubricantes.

60 Un experto en la materia apreciaría que la presente invención incluye una combinación cualquiera de dos o más de las realizaciones anteriores si son técnicamente compatibles entre sí en base al conocimiento técnico común de los expertos en la materia.

Los documentos de la técnica anterior citados se incorporan en la presente memoria como referencia en su totalidad.

Ejemplos

5

Ejemplo Comparativo 1 (granulación húmeda, concentración de hidrato de tofogliflozina = 40%)

De acuerdo con la formulación y las cantidades que se muestran en la Tabla 1, el hidrato de tofogliflozina (forma cristalina I), el hidrato de lactosa, la celulosa cristalina, la hidroxipropilcelulosa de baja sustitución y la hidroxipropilcelulosa se mezclaron suficientemente en un mortero y a continuación se añadieron 3,5 g de agua purificada a la mezcla para producir gránulos húmedos. Los gránulos se pasaron a través de un tamiz de malla de 710 μm y a continuación se secaron en un horno a una temperatura de 50°C durante 4 horas. Posteriormente, los gránulos secos se mezclaron con estearato de magnesio en una bolsa de polietileno. La mezcla resultante se comprimió utilizando un dispositivo de compresión de comprimidos a cada una de las presiones de compresión de 500 kgf, 1000 kgf, 1500 kgf y 2000 kgf para formar comprimidos planos (diámetro; 7,5 mm, peso del comprimido; 200 mg). Se observó adherencia a las presiones de compresión de 500 kgf y 1000 kgf. Se observó una ligera adherencia a las presiones de compresión de 1500 kgf y 2000 kgf.

15

[Tabla 1]

20

Tabla 1: Formulación y Cantidad

Materia prima	Formulación (%)	Cantidad (g)
Hidrato de tofogliflozina (forma cristalina I)	40,0	8,0
Hidrato de lactosa	34,0	6,8
Celulosa cristalina	15,0	3,0
Hidroxipropilcelulosa de baja sustitución	7,5	1,5
Hidroxipropilcelulosa	3,0	0,6
Estearato de magnesio	0,5	0,1
Total	100,0	20,0

Ejemplo 1 (compresión directa, concentración de hidrato de tofogliflozina = 40%)

De acuerdo con la formulación y las cantidades que se muestran en la Tabla 2, el hidrato de tofogliflozina (forma cristalina I), el hidrato de lactosa, la celulosa cristalina y la hidroxipropilcelulosa de baja sustitución se mezclaron suficientemente en un mezclador en forma de V, y se añadió estearato de magnesio y se volvió a mezclar para proporcionar una mezcla de polvo. La mezcla de polvo se comprimió utilizando un dispositivo de compresión de comprimidos a cada una de las presiones de compresión de 500 kgf, 1000 kgf, 1500 kgf y 2000 kgf para formar comprimidos planos (diámetro, 7,5 mm; peso del comprimido, 200 mg). Se observó adherencia a cada una de las presiones,

30

[Tabla 2]

35

Tabla 2: Formulación y Cantidades

Materia prima	Formulación (%)	Cantidad (g)
Hidrato de tofogliflozina (forma cristalina I)	40,0	8,0
Hidrato de lactosa	27,5	5,5
Celulosa cristalina	25,0	5,0
Hidroxipropilcelulosa de baja sustitución	6,5	1,3
Estearato de magnesio	1,0	0,2
Total	100,0	20,0

Ejemplo de Prueba 1 (resultados de la prueba de disgregación y medición de la dureza del comprimido en el Ejemplo Comparativo 1 y el Ejemplo 1)

Se realizaron una prueba de disgregación y una medición de la dureza del comprimido en los comprimidos obtenidos

40

en el Ejemplo Comparativo 1 y el Ejemplo 1. La Tabla 3 muestra los resultados. En la dureza del comprimido, casi no se observaron diferencias entre los dos ejemplos. Sin embargo, el tiempo de disgregación en el Ejemplo Comparativo 1 fue de 14,5 a 20,6 minutos, mientras que en el Ejemplo 1 fue de 5,2 a 9,6 minutos. Los resultados confirmaron que, en la producción de los productos farmacéuticos sólidos que contenían 40% en peso de hidrato de tofogliflozina (forma cristalina I), el comprimido producido por compresión directa tuvo un tiempo de disgregación más corto que el comprimido producido por granulación húmeda, aunque tenían el mismo nivel de dureza del comprimido.

[Tabla 3-1]

Tabla 3-1: Resultados de la Prueba de Disgregación (Comprimido No Recubierto)

Presión de compresión (kgf)	Tiempo de disgregación (min)	
	Comparativo 1	Ejemplo 1
500	14,5 ± 0,3	5,2 ± 0,2
1000	19,1 ± 0,8	9,3 ± 0,3
1500	18,7 ± 1,0	9,2 ± 0,4
2000	20,6 ± 0,9	9,6 ± 0,2

*1: n=3, el valor numérico después de "±" es la desviación típica.

[Tabla 3-2]

Tabla 3-2: Resultados de la Prueba de Dureza del Comprimido (Comprimido No Recubierto)

Presión de compresión (kgf)	Dureza del comprimido (N)	
	Comparativo 1	Ejemplo 1
500	136,3 ± 2,5	122,0 ± 2,0
1000	146,7 ± 4,7	141,0 ± 3,0
1500	135,7 ± 4,9	149,3 ± 2,1
2000	146,0 ± 6,6	142,7 ± 3,1

* 2: n=3, el valor numérico después de "±" es la desviación típica.

Para evaluar la influencia de las condiciones aceleradas (condiciones rigurosas) en los comprimidos obtenidos en el Ejemplo Comparativo 1 y el Ejemplo 1, se realizó una prueba de disgregación con muestras que se prepararon almacenando los comprimidos durante 4 horas a 40°C-75% de HR y a continuación 2 horas adicionales a 60°C. Los resultados se muestran en las Tablas 3-3, 3-4 y en las Fig. 3 y 4. Los resultados mostraron que el tiempo de disgregación de los productos acelerados probablemente aumentaría tanto en el Ejemplo Comparativo 1 como en el Ejemplo 1. La sustancia farmacológica es un compuesto de bajo punto de fusión y, por lo tanto, se ha inferido que parte de la sustancia farmacológica de los comprimidos se derritió durante el almacenamiento, incluso a una temperatura no superior al punto de fusión de la sustancia, lo que provocó el retraso de la disgregación.

[Tabla 3-3]

Tabla 3-3: Resultados de la Prueba de Disgregación (Inicial)

Presión de compresión (kgf)	Tiempo de disgregación (min)	
	Comparativo 1	Ejemplo 1
500	14,5 ± 0,3	5,2 ± 0,2
1000	19,1 ± 0,8	9,3 ± 0,3
1500	18,7 ± 1,0	9,2 ± 0,4
2000	20,6 ± 0,9	9,6 ± 0,2

*1: n=3, el valor numérico después de "±" es la desviación típica.

[Tabla 3-4]

Tabla 3-4: Resultados de la prueba de disgregación (acelerada)

Presión de compresión (kgf)	Tiempo de disgregación (min)	
	Comparativo 1	Ejemplo 1
500	19,9 ± 1,6	6,6 ± 0,5
1000	27,2 ± 1,7	12,8 ± 0,4
1500	28,8 ± 1,6	13,2 ± 0,4
2000	27,6 ± 2,7	14,1 ± 0,5

* 2: n=3, el valor numérico después de "±" es la desviación típica.

5 **Ejemplo Comparativo 2 (granulación húmeda, concentración de hidrato de tofogliflozina = 20%)**

De acuerdo con la formulación y las cantidades que se muestran en la Tabla 4, el hidrato de tofogliflozina (forma cristalina I), el hidrato de lactosa, la celulosa cristalina, la hidroxipropilcelulosa de baja sustitución y la hidroxipropilcelulosa se mezclaron suficientemente en un mortero y a continuación se añadieron a la mezcla 5,0 g de agua purificada para producir gránulos húmedos. Los gránulos se pasaron a través de un tamiz de malla de 710 µm y a continuación se secaron en un horno a una temperatura de 50°C durante 4 horas. Posteriormente, los gránulos secos se mezclaron con estearato de magnesio en una bolsa de polietileno. La mezcla resultante se comprimió utilizando un dispositivo de compresión de comprimidos a cada una de las presiones de compresión de 300 kgf, 500 kgf, 1000 kgf y 1500 kgf para formar comprimidos planos (diámetro, 7,5 mm; peso del comprimido, 200 mg). No se observó adherencia a ninguna de las presiones.

[Tabla 4]

Tabla 4: Formulación y Cantidad

Materia prima	Formulación (%)	Cantidad (g)
Hidrato de tofogliflozina (forma cristalina I)	20,0	4,0
Hidrato de lactosa	54,0	10,8
Celulosa cristalina	15,0	3,0
Hidroxipropilcelulosa de baja sustitución	7,5	1,5
Hidroxipropilcelulosa	3,0	0,6
Estearato de magnesio	0,5	0,1
Total	100,0	20,0

20 **Ejemplo 2 (compresión directa, concentración de hidrato de tofogliflozina = 20%)**

De acuerdo con la formulación y las cantidades mostradas en la Tabla 5, el hidrato de tofogliflozina (forma cristalina I), el hidrato de lactosa, la celulosa cristalina y la hidroxipropilcelulosa de baja sustitución se mezclaron suficientemente en un mezclador en forma de V, y se añadió estearato de magnesio y se mezcló nuevamente para dar una mezcla de polvo. La mezcla de polvo se comprimió utilizando un dispositivo de compresión a cada una de las presiones de compresión de 500 kgf, 1000 kgf y 1500 kgf para formar comprimidos planos (diámetro, 7,5 mm; peso del comprimido, 200 mg). No se observó adherencia a ninguna de las presiones.

30 [Tabla 5]

Tabla 5: Formulación y Cantidad

Materia prima	Formulación (%)	Cantidad (g)
Hidrato de tofogliflozina (forma cristalina I)	20,0	4,0
Hidrato de lactosa	47,5	9,5
Celulosa cristalina	25,0	5,0
Hidroxipropilcelulosa de baja sustitución	6,5	1,3

Materia prima	Formulación (%)	Cantidad (g)
Estearato de magnesio	1,0	0,2
Total	100,0	20,0

Ejemplo de Prueba 2 (resultados de la prueba de disgregación y medición de la dureza del comprimido en el Ejemplo Comparativo 2 y el Ejemplo 2)

5 Se realizaron una prueba de disgregación y una medición de la dureza del comprimido en los comprimidos obtenidos en el Ejemplo Comparativo 2 y el Ejemplo 2. La Tabla 6 muestra los resultados. El tiempo de disgregación varió de 1,5 a 17,5 minutos en el Ejemplo Comparativo 2, mientras que varió de 0,7 a 2,7 minutos en el Ejemplo 2. La dureza del comprimido varió de 81,7 a 190,7 N en el Ejemplo Comparativo 2, mientras que varió de 94,4 a 136,3 N en el Ejemplo 2. Dado que los dos ejemplos difirieron en la dureza del comprimido, se comparó la razón de la dureza y el tiempo de disgregación entre los dos métodos de producción. Esto se muestra en la Fig. 1. El resultado confirmó que, con la misma dureza, el tiempo de disgregación del comprimido producido por compresión directa fue significativamente más corto que el del comprimido producido por granulación húmeda.

[Tabla 6-1]

Tabla 6-1: Resultados de la prueba de disgregación (comprimido no recubierto)

Presión de compresión (kgf)	Tiempo de disgregación (min)	
	Comparativo 2	Ejemplo 2
300	1,5 ± 0,1	No realizado
500	3,9 ± 0,3	0,7 ± 0,0
1000	9,4 ± 0,1	2,1 ± 0,0
1500	17,5 ± 1,0	2,7 ± 0,0

*1: n=3, el valor numérico después de "±" es la desviación típica.

[Tabla 6-2]

Tabla 6-2: Resultados de la prueba de dureza del comprimido (comprimido no recubierto)

Presión de compresión (kgf)	Dureza del comprimido (N)	
	Comparativo 2	Ejemplo 2
300	81,7 ± 5,9	no realizado co-realizado
500	120,7 ± 7,1	94,4 ± 3,1
1000	179,0 ± 1,7	123,7 ± 7,6
1500	190,7 ± 6,1	136,3 ± 1,5

* 2: n=3, el valor numérico después de "±" es la desviación típica.

Ejemplos 3 a 9 (compresión directa: investigación sobre los efectos de la formulación, concentración de sustancia farmacológica = 20%)

25 Las cantidades de disgregantes y lubricantes en las formulaciones, que se sabe comúnmente que afectan las propiedades de disgregación de las preparaciones farmacéuticas, se analizaron para evaluar los efectos sobre el tiempo de disgregación. En los siguientes ejemplos, los productos farmacéuticos se prepararon ajustando la cantidad de hidrato de tofogliflozina (forma cristalina I) de manera que el ingrediente activo tofogliflozina estuviera contenido en la cantidad mostrada en la tabla. En el procedimiento, un aumento en la razón en peso de hidrato de tofogliflozina debido al agua de hidratación, se reguló ajustando la razón en peso de hidrato de lactosa de tal manera que la razón en peso total fuera de 100%.

35 De acuerdo con la formulación y las cantidades que se muestran en la Tabla 7, el hidrato de tofogliflozina (forma cristalina I), el hidrato de lactosa, la celulosa cristalina y la croscarmelosa sódica se mezclaron suficientemente en un mezclador de tambor rotativo, y a continuación se añadieron aceite hidrogenado y estearato de magnesio y se mezclaron nuevamente para proporcionar una mezcla en polvo. La mezcla de polvo se comprimó utilizando una prensa de comprimidos rotativa a cada una de las presiones de compresión 6 kN, 8 kN, 10 kN, 12 kN y 14 kN para

formar comprimidos R (diámetro; 6,0 mm, peso de comprimido; 100 mg). No se observaron defectos tales como adherencia y superficie del comprimido polvorosa a ninguna de las presiones.

[Tabla 7-1]

5

Tabla 7-1: Formulación

Ingredientes	Ejemplo 3	Ejemplo 4	Ejemplo 5	Ejemplo 6	Ejemplo 7	Ejemplo 8	Ejemplo 9
Tofogliflozina	20,0	20,0	20,0	20,0	20,0	20,0	20,0
Hidrato de lactosa (carga)	55,0	56,0	53,0	56,0	54,0	56,5	52,5
Celulosa Cristalina (carga)	20,0	20,0	20,0	20,0	20,0	20,0	20,0
Croscarmelosa sódica (disgregante)	2,0	1,0	4,0		2,0	2,0	2,0
Aceite hidrogenado (lubricante)	1,5	1,5	1,5	1,5	1,5	0,0	4,0
Estearato de magnesio (lubricante)	1,5	1,5	1,5	0,5	2,5	1,5	1,5
Total (%)	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0

[Tabla 7-2]

10

Tabla 7-2: Cantidad

Ingredientes	Ejemplo 3	Ejemplo 4	Ejemplo 5	Ejemplo 6	Ejemplo 7	Ejemplo 8	Ejemplo 9
Tofogliflozina	1,000	1,000	1,000	1,000	1,000	1,000	1,000
Hidrato de lactosa (carga)	2,750	2,800	2,650	2,800	2,700	2,825	2,625
Celulosa Cristalina (carga)	1,000	1,000	1,000	1,000	1,000	1,000	1,000
Croscarmelosa sódica (disgregante)	0,100	0,050	0,200	0,100	0,100	0,100	0,100
Aceite hidrogenado (lubricante)	0,075	0,075	0,075	0,075	0,075	0,000	0,200
Estearato de magnesio (lubricante)	0,075	0,075	0,075	0,025	0,125	0,075	0,075
Total (kg)	5,000	5,000	5,000	5,000	5,000	5,000	5,000

Ejemplo de Prueba 3 (resultados de la prueba de disgregación y medición de la dureza del comprimido en los Ejemplos 3 a 9)

15 Se realizaron una prueba de disgregación y una medición de la dureza del comprimido en los comprimidos obtenidos en los Ejemplos 3 a 9. La Tabla 8 muestra los resultados. En la dureza, no se observó una gran diferencia entre los comprimidos, a pesar de la diferencia en la formulación. El tiempo de disgregación fue de 5 minutos en cualquiera de los ejemplos, lo que confirmó que los comprimidos se disgregan rápidamente. En particular, se observó que los comprimidos producidos con la formulación en donde la proporción en peso total de los lubricantes, a saber, aceite hidrogenado y estearato de magnesio, era inferior a 4,0% (Ejemplos 3, 4, 5, 6 y 8) se disgregaban más rápido que
 20 los comprimidos con la formulación en donde la razón en peso total de los lubricantes fue de 4,0% o más (Ejemplos 7 y 9), aunque los primeros tuvieron mayor dureza de comprimido que los últimos.

[Tabla 8-1]

25

Tabla 8-1: Resultados de la prueba de disgregación (comprimido no recubierto)

Presión de compresión	Ejemplo 3	Ejemplo 4	Ejemplo 5	Ejemplo 6	Ejemplo 7	Ejemplo 8	Ejemplo 9
6 kN	1,5 ± 0,1	2,1 ± 0,1	2,2 ± 0,1	1,6 ± 0,0	2,4 ± 0,2	1,7 ± 0,1	3,0 ± 0,1
8 kN	1,9 ± 0,1	2,5 ± 0,2	2,7 ± 0,1	2,0 ± 0,1	3,0 ± 0,1	2,1 ± 0,2	3,5 ± 0,1
10 kN	2,4 ± 0,1	2,8 ± 0,1	2,8 ± 0,1	2,5 ± 0,1	3,0 ± 0,1	2,5 ± 0,1	3,7 ± 0,0
12 kN	2,8 ± 0,1	3,2 ± 0,1	3,2 ± 0,0	2,8 ± 0,1	3,4 ± 0,1	2,7 ± 0,1	4,0 ± 0,1
14 kN	3,1 ± 0,1	3,2 ± 0,1	3,2 ± 0,1	3,1 ± 0,0	3,5 ± 0,1	3,1 ± 0,1	4,0 ± 0,1

*1: n=6, unidad = min; tiempo objetivo = dentro del plazo de 5 min; el valor numérico después de "±" es la desviación típica.

[Tabla 8-2]

Tabla 8-2: Resultados de la dureza del comprimido (comprimido no recubierto)

Presión de compresión	Ejemplo 3	Ejemplo 4	Ejemplo 5	Ejemplo 6	Ejemplo 7	Ejemplo 8	Ejemplo 9
6 kN	60,9 ± 3,5	63,8 ± 4,3	62,3 ± 2,4	63,6 ± 3,6	51,8 ± 3,5	62,1 ± 3,7	61,7 ± 3,0
8 kN	69,6 ± 2,9	69,3 ± 2,8	70,5 ± 3,8	70,1 ± 4,0	58,5 2,6	70,8 ± 2,8	67,3 ± 2,6
10 kN	70,9 ± 4,6	73,9 ± 3,5	74,6 ± 5,2	72,3 ± 3,8	61,6 ± 3,5	77,8 ± 3,1	68,3 ± 3,0
12 kN	75,3 ± 3,6	No realizado	76,2 ± 4,2	76,3 ± 4,1	62,7 ± 2,6	78,7 ± 3,5	69,8 ± 3,2
kN 14 kN	78,6 ± 2,9	75,6 ± 3,4	78,5 ± 3,4	76,0 ± 4,0	65,3 ± 2,7	80,4 ± 3,4	71,5 ± 3,8

*1: n=20; unidad = N, objetivo = 50 N o más: el valor numérico después de "±" es la desviación típica.

5 **Ejemplo de Prueba 4 (resultados de la prueba de disolución de los ejemplos 3 a 9)**

Se realizó una prueba de disolución en los comprimidos obtenidos a una presión de compresión de 10 kN en los Ejemplos 3 a 9. La Tabla 9 muestra los resultados. En todos estos ejemplos, se confirmó que se disolvió 85% o más de tofogliflozina en 15 minutos y que el componente medicinal se liberó rápidamente.

10

[Tabla 9]

Tabla 9: Resultados de la prueba de disolución

	Ejemplo 3	Ejemplo 4	Ejemplo 5	Ejemplo 6	Ejemplo 7	Ejemplo 8	Ejemplo 9
Velocidad de disolución en 15 min (%)	99,8 ± 2,7	104,4 ± 2,5	97,9 ± 1,3	99,3 ± 1,5	98,4 ± 0,9	97,1 ± 3,3	102,4 ± 2,1

*1: n=6; objetivo = al menos 85% de disolución en 15 min; el valor numérico después de "±" es la desviación típica.

15 **Ejemplo 3A (compresión directa: investigación de los efectos de la aceleración en la propiedad de disolución, concentración de sustancia farmacológica = 20%)**

Para evaluar los efectos de la aceleración sobre la tasa de disolución en 15 minutos, el hidrato de tofogliflozina (forma cristalina I), el hidrato de lactosa, la celulosa cristalina y la croscarmelosa sódica, de acuerdo con la formulación y las cantidades que se muestran en las Tablas 9-1 y 9-2 (la formulación fue la misma que la del Ejemplo 3), se mezclaron suficientemente en un mezclador de tambor rotativo y a continuación se añadieron aceite hidrogenado y estearato de magnesio y se mezclaron nuevamente para obtener una mezcla de polvo. La cantidad de hidrato de tofogliflozina (forma cristalina I) para su uso se ajustó de tal manera que el ingrediente activo tofogliflozina estaba contenido en la cantidad mostrada en la tabla. En el procedimiento, un aumento en la razón en peso de hidrato de tofogliflozina debido al agua de hidratación, se reguló ajustando la razón en peso de hidrato de lactosa de tal manera que la razón en peso total fuera de 100%. La mezcla de polvo se comprimó utilizando una prensa de comprimidos rotativa a cada una de las presiones de compresión de 10 kN, 14 kN y 18 kN para formar comprimidos R (diámetro, 6,0 mm; peso de comprimido, 100 mg). No se observó adherencia a ninguna de las presiones.

20

25

30

[Tabla 9-1]

Tabla 9-1: Formulación (%)

Ingredientes	Ejemplo 3A
Tofogliflozina	20,0
Hidrato de lactosa (carga)	55,0
Celulosa Cristalina (carga)	20,0
Croscarmelosa sódica (disgregante)	2,0
Aceite hidrogenado (lubricante)	1,5
Estearato de magnesio (lubricante)	1,5
Total (%)	100,0

[Tabla 9-2]

Tabla 9-2: Cantidad

Ingredientes	Ejemplo 3A
Tofogliflozina	3,000
Hidrato de lactosa (carga)	8,250
Celulosa Cristalina (carga)	3,000
Croscarmelosa sódica (disgregante)	0,300
Aceite hidrogenado (lubricante)	0,225
Estearato de magnesio (lubricante)	0,225
Total (kg)	15,000

5 **Ejemplo de Prueba 4A (resultados de la prueba de disolución del ejemplo 3A)**

El comprimido obtenido a una presión de compresión de 10 kN, 14 kN o 18 kN en el Ejemplo 3A se almacenó a 40°C-HR de 75%, o a 40°C en un recipiente sellado, durante 1 o 3 meses para llevar a cabo una disolución prueba. Los resultados se muestran en la Tabla 9-4. En todas las muestras, se confirmó que se disolvió 85% o más de tofogliflozina en 15 minutos y que el componente medicinal se liberó rápidamente.

[Tabla 9-3]

Tabla 9-3: Resultados de la prueba de disolución (tasa de disolución en 15 min)

Presión de compresión	10 kN	14 kN	18 kN
Inicial	100,5 ± 0,3	97,5 ± 0,5	99,4 ± 1,3
40°C -HR de 75% 1M	98,5 ± 1,4	97,7 ± 2,1	96,8 ± 2,8
40°C-HR de 75% 3M	97,7 ± 3,1	97,9 ± 2,1	97,5 ± 1,7
40°C sellado 1M	99,8 ± 1,6	99,1 ± 0,9	99,4 ± 1,8
40°C sellado 3M	99,3 ± 1,1	99,3 ± 1,7	99,3 ± 1,4

*1: unidad =%; n=3; objetivo = al menos 85% de disolución en 15 min; el valor numérico después de "±" es la desviación típica.

15 **Ejemplos 10 a 12 (compresión directa: investigación de los efectos de la forma cristalina de la sustancia farmacológica, concentración de sustancia farmacológica = 20%)**

20 El hidrato de tofogliflozina utilizado en la producción de comprimidos contiene tres formas cristalinas: forma cristalina I, forma cristalina II, y formas amorfas. Los comprimidos se produjeron utilizando tres tipos de la sustancia farmacológica, cada uno de las cuales contiene una de las formas cristalinas en una proporción mayor, para evaluar los efectos sobre el tiempo de disgregación y la dureza del comprimido. Al producir los productos farmacéuticos de los siguientes ejemplos, la cantidad de hidrato de tofogliflozina (forma cristalina I, forma cristalina II y formas amorfas) se ajustó de tal manera que el ingrediente activo tofogliflozina estaba contenido en la cantidad mostrada en la tabla. En el procedimiento, el aumento en la razón en peso de hidrato de tofogliflozina debido al agua de hidratación, se reguló ajustando la razón en peso de hidrato de lactosa de tal manera que la razón en peso total fuera de 100%.

30 De acuerdo con la formulación y las cantidades que se muestran en la Tabla 10, el hidrato de tofogliflozina, el hidrato de lactosa, la celulosa cristalina y la croscarmelosa sódica se mezclaron suficientemente en un mezclador de tambor rotativo, y a continuación se añadieron aceite hidrogenado y estearato de magnesio y se mezclaron nuevamente para proporcionar una mezcla de polvo. La mezcla de polvo se comprimó utilizando una prensa de comprimidos rotativa a cada una de las presiones de compresión de 6 kN, 8 kN, 10 kN, 12 kN y 14 kN para formar comprimidos R (diámetro, 6,0 mm; peso de comprimido, 100 mg). No se observó adherencia a ninguna de las presiones.

35

[Tabla 10-1]

Tabla 10-1: Proporciones de formas cristalinas en la sustancia farmacológica utilizada

	Ejemplo 10 (alto contenido de la forma cristalina I)	Ejemplo 11 (alto contenido de la forma cristalina II)	Ejemplo 12 (alto contenido de la forma amorfa)
Proporción (%) de la Forma cristalina I	93%	18%	47%
Proporción (%) de la Forma cristalina II	< 0%	53%	< 0%
Proporción (%) de la Forma amorfa	8%	29%	58%

[Tabla 10-2]

5

Tabla 10-2: Formulación y cantidad: Utilizadas en común en los Ejemplos 10-12

Materia prima	Formulación (%)	Cantidad (g)
Tofogliflozina	20,0	900,0
Hidrato de lactosa	55,0	2475,0
Celulosa cristalina	20,0	900,0
Croscarmelosa sódica	2,0	90,0
Aceite hidrogenado	1,5	67,5
Estearato de magnesio	1,5	67,5
Total	100,0	4500,0

Ejemplo de Prueba 5 (resultados de la prueba de disolución y mediciones de la dureza del comprimido en los Ejemplos 10 a 12)

10 Se realizaron una prueba de disgregación y una medición de la dureza del comprimido en los comprimidos obtenidos en los Ejemplos 10 a 12. La Tabla 11 muestra los resultados. En la dureza, no se observó una gran diferencia entre los comprimidos, a pesar de la diferencia en la formulación. Se confirmó que el tiempo de disgregación estaba dentro del plazo de 5 minutos en cualquiera de los Ejemplos, y que los comprimidos se disgregaron rápidamente.

15 [Tabla 11-1]

Tabla 11-1: Resultados de la prueba de disgregación (comprimido no recubierto)

Presión de compresión	Ejemplo 10	Ejemplo 11	Ejemplo 12
6 kN	1,3 ± 0,0	2,0 ± 0,1	1,5 ± 0,1
8 kN	1,9 ± 0,1	2,7 ± 0,3	2,2 ± 0,1
10 kN	2,1 ± 0,1	3,4 ± 0,2	2,6 ± 0,1
12 kN	2,4 ± 0,1	4,1 ± 0,1	3,2 ± 0,1
14 kN	2,7 ± 0,0	4,4 ± 0,2	3,5 ± 0,1

*1: n=6, unidad = min; tiempo objetivo = dentro del plazo de 5 min; el valor numérico después de "±" es la desviación típica.

[Tabla 11-2]

20

Tabla 11-2: Resultados de la dureza del comprimido (comprimido no recubierto)

Presión de compresión	Ejemplo 10	Ejemplo 11	Ejemplo 12
6 kN	55,6 ± 2,7	52,2 ± 3,1	No realizado
8 kN	58,2 ± 3,1	59,3 ± 3,0	53,1 ± 2,7
10 kN	67,1 ± 4,1	66,5 ± 2,7	60,7 ± 2,6

Presión de compresión	Ejemplo 10	Ejemplo 11	Ejemplo 12
12 kN	64,0 ± 4,3	67,3 ± 3,3	57,5 ± 2,5
14 kN	69,6 ± 2,9	70,6 ± 3,2	59,2 ± 2,9

*1: n=20; unidad = N; Objetivo = al menos 50 N; el valor numérico después de "±" es la desviación típica.

Ejemplo Comparativo 3 (formulación de prueba preparada utilizando la información en los Documentos de Patente como guía)

5 Como se describe en el Ejemplo de Prueba 1, resultó que una preparación sólida que contiene tofogliflozina, cuya forma cristalina tiene un punto de fusión de aproximadamente 71°C, tiene un problema en la formulación específica de un compuesto de bajo punto de fusión, a saber, un retraso en la disgregación del comprimido. Por lo tanto, los autores de la presente invención intentaron resolver posibles problemas en la formulación mezclando hidrato de tofogliflozina (forma cristalina I) con silicato de calcio, mediante la referencia a los documentos de patente descritos en la técnica anterior. De acuerdo con la formulación y las cantidades que se muestran en la Tabla 12, el hidrato de tofogliflozina (forma cristalina I), el hidrato de lactosa, la celulosa cristalina, la croscarmelosa sódica y el silicato de calcio se mezclaron suficientemente en un mezclador en forma de V, y se añadieron estearato de magnesio, talco y aceite hidrogenado y se mezcló nuevamente para proporcionar una mezcla en polvo. La cantidad de hidrato de tofogliflozina (forma cristalina I) se ajustó de tal manera que el ingrediente activo tofogliflozina estuviera contenido en la cantidad mostrada en la tabla. En el procedimiento, el aumento en la razón en peso de hidrato de tofogliflozina debido al agua de hidratación se reguló ajustando la razón en peso de hidrato de lactosa de manera que la razón en peso total fuera de 100%. La mezcla de polvo se comprimó utilizando una sola prensa de comprimidos a una presión de 1000 kgf para formar comprimidos R (diámetro, 6 mm; peso del comprimido, 100 mg). No se observó ningún defecto del comprimido en la evaluación de la manipulación (variación del peso del comprimido), adherencia y agrietamiento.

[Tabla 12]

Tabla 12: Formulación y Cantidad

Materia prima	Formulación (%)	Cantidad (g)
Tofogliflozina	20,0	60,0
Hidrato de lactosa	42,0	126,0
Celulosa Cristalina (Prosolv)	20,0	60,0
Croscarmelosa sódica	6,0	18,0
Silicato de calcio	5,0	15,0
Estearato de magnesio	2,5	7,5
Talco	1,5	4,5
Aceite hidrogenado	3,0	9,0
Total	100,0	300,0

25 **Ejemplo de Prueba 6 (resultados de la prueba de disolución del ejemplo comparativo 3)**

30 Con respecto a los comprimidos obtenidos en el Ejemplo Comparativo 3, se realizó una prueba de disolución en un producto inicial y un producto acelerado que se obtuvo almacenando un producto inicial a 50°C - 75% de HR durante 2 semanas. Adicionalmente, las funciones f2 de los productos iniciales y acelerados se calcularon a partir de las tasas de disolución en 5, 10, 15 y 20 minutos, donde los mayores cambios ocurrieron en la tasa (si la función f2 es 50 o más, las muestras anteriores y después de la aceleración se consideraron comparables en la propiedad de disolución). Los resultados se muestran en la Tabla 13. El tiempo para la disolución del 85% del producto inicial fue de 9,3 minutos, lo que confirmó una disolución rápida del componente del fármaco. Por otro lado, el tiempo de disolución del 85% del producto acelerado fue de 39,4 minutos, lo que confirmó que la aceleración causó un gran retraso en la disolución del comprimido de esta formulación.

40

[Tabla 13]

Tabla 13: Resultados de la prueba de disolución

	Ejemplo Comparativo 3
Inicial	9,3 min
Acelerado	39,4 min
Función F2	10,1

Muestras 1 a 18 (formulación para la investigación de la causa del retraso de disolución)

- 5 De acuerdo con la formulación y las cantidades mostradas en las Tablas 14 y 15, el hidrato de tofogliflozina (forma cristalina I), el hidrato de lactosa, la celulosa cristalina, la croscarmelosa sódica y el silicato de calcio se mezclaron suficientemente en un mezclador en forma de V, y se añadieron estearato de magnesio, talco, y aceite hidrogenado y se mezcló de nuevo para proporcionar una mezcla en polvo. La cantidad de hidrato de tofogliflozina (forma cristalina I) se ajustó de tal manera que el ingrediente activo tofogliflozina estuviera contenido en la cantidad mostrada en la tabla. En el procedimiento, el aumento de la razón en peso de hidrato de tofogliflozina debido al agua de hidratación se reguló ajustando la razón en peso de hidrato de lactosa de manera que la razón en peso total fuera de 100%. La mezcla de polvo se comprimió utilizando una sola prensa de comprimidos a una presión de 1000 kgf para formar comprimidos R (diámetro, 6 mm; peso del comprimido, 100 mg). No se observó ningún defecto del comprimido en la evaluación de la manipulación (variación del peso del comprimido), adherencia y agrietamiento.

15

[Tabla 14-1]

Tabla 14-1: Formulación (%)

Materia prima	Muestra 1	Muestra 2	Muestra 3	Muestra 4	Muestra 5	Muestra 6	Muestra 7	Muestra 8	Muestra 9
Tofogliflozina	20,00	20,00	20,00	20,00	20,00	20,00	20,00	20,00	20,00
Hidrato de lactosa	57,50	53,00	48,50	53,25	48,75	51,00	49,50	49,50	48,00
Celulosa Cristalina (Ceolus PH-101)	20,00	20,00	20,00	20,00	20,00	20,00	20,00	20,00	20,00
Croscarmelosa Na	2,00	2,00	2,00	4,00	4,00	4,00	6,00	6,00	6,00
Silicato de Ca	0,00	1,25	2,50	0,00	1,25	2,50	0,00	1,25	2,50
Estearato de magnesio	0,50	1,50	2,50	0,50	1,50	2,50	1,50	2,50	0,50
Talco	0,00	0,75	1,50	0,75	1,50	0,00	0,00	0,75	1,50
Aceite hidrogenado	0,00	1,50	3,00	1,50	3,00	0,00	3,00	0,00	1,50
Total	100,00	100,00	100,00	100,00	100,00	100,00	100,00	100,00	100,00

20

[Tabla 14-2]

Tabla 14-2: Formulación (%)

Materia prima	Muestra 10	Muestra 11	Muestra 12	Muestra 13	Muestra 14	Muestra 15	Muestra 16	Muestra 17	Muestra 18
Tofogliflozina	20,00	20,00	20,00	20,00	20,00	20,00	20,00	20,00	20,00
Hidrato de lactosa	52,50	53,25	53,25	53,00	50,75	49,25	47,75	50,75	48,50
Celulosa Cristalina (Prosolv)	20,00	20,00	20,00	20,00	20,00	20,00	20,00	20,00	20,00
Croscarmelosa Na	2,00	2,00	2,00	4,00	4,00	4,00	6,00	6,00	6,00
Silicato de Ca	0,00	1,25	2,50	0,00	1,25	2,50	0,00	1,25	2,50
Estearato de magnesio	2,50	0,50	1,50	1,50	2,50	0,50	2,50	0,50	1,50
Talco	1,50	0,00	0,75	1,50	0,00	0,75	0,75	1,50	0,00
Aceite hidrogenado	1,50	3,00	0,00	0,00	1,50	3,00	3,00	0,00	1,50

ES 2 704 065 T3

Materia prima	Muestra 10	Muestra 11	Muestra 12	Muestra 13	Muestra 14	Muestra 15	Muestra 16	Muestra 17	Muestra 18
Total	100,00	100,00	100,00	100,00	100,00	100,00	100,00	100,00	100,00

[Tabla 15-1]

Tabla 15-1: Cantidad (g)

Materia prima	Muestra 1	Muestra 2	Muestra 3	Muestra 4	Muestra 5	Muestra 6	Muestra 7	Muestra 8	Muestra 9
Tofogliflozina	60,00	60,00	60,00	60,00	60,00	60,00	60,00	60,00	60,00
Hidrato de lactosa	172,50	159,00	145,50	159,75	146,25	153,00	148,50	148,50	144,00
Celulosa Cristalina (Ceolus PH-101)	60,00	60,00	60,00	60,00	60,00	60,00	60,00	60,00	60,00
Croscarmelosa Na	6,00	6,00	6,00	12,00	12,00	12,00	18,00	18,00	18,00
Silicato de Ca	0,00	3,75	7,50	0,00	3,75	7,50	0,00	3,75	7,50
Estearato de magnesio	1,50	4,50	7,50	1,50	4,50	7,50	4,50	7,50	1,50
Talco	0,00	2,25	4,50	2,25	4,50	0,00	0,00	2,25	4,50
Aceite hidrogenado	0,00	4,50	9,00	4,50	9,00	0,00	9,00	0,00	4,50
Total	300,00	300,00	300,00	300,00	300,00	300,00	300,00	300,00	300,00

5

[Tabla 15-2]

Tabla 15-2: Cantidad (g)

Materia prima	Muestra 10	Muestra 11	Muestra 12	Muestra 13	Muestra 14	Muestra 15	Muestra 16	Muestra 17	Muestra 18
Tofogliflozina	60,00	60,00	60,00	60,00	60,00	60,00	60,00	60,00	60,00
Hidrato de lactosa	157,50	159,75	159,75	159,00	152,25	147,75	143,25	152,25	145,50
Celulosa Cristalina (Prosolv)	60,00	60,00	60,00	60,00	60,00	60,00	60,00	60,00	60,00
Croscarmelosa Na	6,00	6,00	6,00	12,00	12,00	12,00	18,00	18,00	18,00
Silicato de Ca	0,00	3,75	7,50	0,00	3,75	7,50	0,00	3,75	7,50
Estearato de magnesio	7,50	1,50	4,50	4,50	7,50	1,50	7,50	1,50	4,50
Talco	4,50	0,00	2,25	4,50	0,00	2,25	2,25	4,50	0,00
Aceite hidrogenado	4,50	9,00	0,00	0,00	4,50	9,00	9,00	0,00	4,50
Total	300,00	300,00	300,00	300,00	300,00	300,00	300,00	300,00	300,00

10 **Ejemplo de Prueba 7 (resultados de la prueba de disolución de las muestras 1 a 18)**

Con respecto a los comprimidos de las Muestras 1 a 18, se realizó una prueba de disolución en un producto inicial y un producto acelerado que se obtuvo almacenando un producto inicial a 50°C - 75% de HR durante 2 semanas. Adicionalmente, las funciones f2 de los productos iniciales y acelerados se calcularon a partir de las tasas de disolución en el plazo de 5, 10, 15 y 20 minutos, donde se produjeron los mayores cambios en la tasa. Los resultados se muestran en la Tabla 16. El tiempo para la disolución del 85% de los productos iniciales osciló entre 7,4 y 12,1 minutos, lo que confirmó una disolución rápida del componente farmacológico. Por otro lado, el tiempo de disolución del 85% de los productos acelerados osciló entre 8,1 y 38,11 minutos. Para las muestras 6, 9, 15 y 18, el tiempo de disolución para una disolución del 85% superó los 15 minutos. Esto confirmó qué formulaciones tenían un gran retraso de disolución en condiciones aceleradas.

15

20

[Tabla 16-1]

Tabla 16-1: Tiempo para que se disuelva 85% del componente farmacológico (min)

	Muestra 1	Muestra 2	Muestra 3	Muestra 4	Muestra 5	Muestra 6	Muestra 7	Muestra 8	Muestra 9
Inicial	9,7	7,4	8,9	7,6	9,4	8,4	10,2	8,9	8,4
Acelerado	9,0	8,8	9,6	9,8	8,6	19,6	8,1	9,8	22,4
Función F2	61,8	55,5	58,0	52,3	55,6	19,2	41,3	63,3	19,8

[Tabla 16-2]

5

Tabla 16-2: Tiempo para que se disuelva 85% del componente farmacológico (min)

	Muestra 10	Muestra 11	Muestra 12	Muestra 13	Muestra 14	Muestra 15	Muestra 16	Muestra 17	Muestra 18
Inicial	10,8	9,9	9,1	12,1	9,1	9,2	10,4	9,3	8,7
Acelerado	13,4	9,1	10,9	9,1	13,7	21,0	9,5	9,3	38,1
Función F2	52,6	47,5	59,5	49,4	40,7	21,6	59,3	76,2	10,5

*1: n=3; objetivo = al menos 85% de disolución en 15 min.

Ejemplo de Prueba 8

10 Utilizando los 12 valores de función obtenidos en el Ejemplo de Prueba 7, se realizó un análisis factorial utilizando ingeniería de calidad (el método de Taguchi, matriz ortogonal L18: 2×3^7) para especificar la causa del retraso de la disolución. Los niveles de condición (condición de formulación) se muestran en la Tabla 17 y un diagrama de causa y efecto se muestra en la Fig. 2. La Fig. 2 muestra que la razón SN (valor f2) disminuyó a medida que el nivel pasaba de C1 a C3. Esto indicó que el valor f2 disminuyó a medida que aumentaba la cantidad de silicato de calcio, lo que sugería que el silicato de calcio afecta el retraso de la disolución después de la aceleración.

15

[Tabla 17-1]

Tabla 17-1: Factores de análisis y niveles de condición

		Nivel 1 (C1)	Nivel 2 (C2)	Nivel 3 (C3)
A	Celulosa cristalina	PH-101	Prosolv	-
B	Croscarmelosa Na	2	4	6
C	Silicato de calcio	0	1,25	2,5
D	Estearato de magnesio	0,5	1,5	2,5
E	Talco	0	0,75	1,5
F	Aceite hidrogenado	0	1,5	3
G	No establecido	-	-	-
H	No establecido	-	-	-

20

[Tabla 17-2]

Tabla 17-2: Tabla de asignación de los ejemplos comparativos 4 a 21

Núm. de Muestra	Factor de control							
	A	B	C	D	E	F	G	H
1	1	1	1	1	1	1	1	1
2	1	1	2	2	2	2	2	2
3	1	1	3	3	3	3	3	3
4	1	2	1	1	2	2	3	3
5	1	2	2	2	3	3	1	1

Núm. de Muestra	Factor de control							
	A	B	C	D	E	F	G	H
6	1	2	3	3	1	1	2	2
7	1	3	1	2	1	3	2	3
8	1	3	2	3	2	1	3	1
9	1	3	3	1	3	2	1	2
10	2	1	1	3	3	2	1	1
11	2	1	2	1	1	3	3	2
12	2	1	3	2	9	1	1	3
13	2	2	1	2	3	1	3	2
14	2	2	2	3	1	2	1	3
15	2	2	3	1	2	3	2	1
16	2	3	1	3	2	3	1	2
17	2	3	2	1	3	1	2	3
18	2	3	3	2	1	2	3	1

[Ejemplo de referencia 1] Método de Prueba de Disgregación

5 La prueba se realizó en una cantidad específica de comprimidos utilizando un medidor de disgregación (de Toyama Sangyo Co.) de acuerdo con el procedimiento descrito en la Farmacopea Japonesa para determinar el tiempo de disolución de cada comprimido. El líquido de prueba fue agua a una temperatura de $37 \pm 2^\circ\text{C}$. A partir de las mediciones obtenidas, se calculó el valor medio y la desviación típica.

[Ejemplo de referencia 2] Método de Medición de la Dureza del Comprimido

10 La prueba se realizó en cantidades específicas de comprimidos utilizando un medidor de dureza de comprimidos (de Pharma Test Co.) para determinar la dureza de cada comprimido. A partir de las mediciones obtenidas, se calculó el valor medio y la desviación típica.

[Método de Prueba de Disolución]

15 El tiempo de disolución se determinó para las cantidades de comprimidos utilizando un medidor de disolución (de Hanson Co.) en las siguientes condiciones. El líquido de prueba fue agua (900 ml, $37 \pm 2^\circ\text{C}$). La rotación de la paleta se ajustó a 50 rpm y los tiempos de muestreo se ajustaron a 2, 5, 10, 15, 20, 30 y 60 minutos. Las muestras
20 obtenidas se analizaron mediante cromatografía líquida de alto rendimiento.

[Método de Cálculo de la Función F2]

25 De acuerdo con la siguiente ecuación, se calculó una función f_2 . Las tasas de disolución en 5, 10, 15 y 20 minutos, donde se produjeron los mayores cambios en la tasa, se utilizaron en la ecuación para evaluar la similitud de las curvas de los comprimidos iniciales y acelerados.

[Fórmula 1]

$$f_2 = 50 \times \log \left\{ \left[1 + (1/n) \sum_{t=1}^n (R_t - T_t)^2 \right]^{-0.5} \times 100 \right\}$$

30 Aplicabilidad industrial

El uso del método de la presente invención hace posible proporcionar una preparación sólida que permite una liberación rápida de un componente farmacológico.

REIVINDICACIONES

- 5 1. Un método para producir una composición farmacéutica que es un comprimido que comprende tofogliflozina como ingrediente activo, en donde el método comprende:
- mezclar un aditivo y tofogliflozina para preparar una mezcla en polvo, y obtener un comprimido de la mezcla de polvo por compresión directa, en donde el aditivo comprende al menos una carga.
- 10 2. El método de la Reivindicación 1, en donde la carga se selecciona del grupo que consiste en almidón de maíz, almidón de patata, almidón de trigo, almidón de arroz, almidón alfa parcial, almidón alfa, hidrato de lactosa, fructosa, glucosa, manitol, fosfato de calcio dibásico anhidro, celulosa cristalina, y carbonato de calcio precipitado.
- 15 3. El método de la Reivindicación 1 o 2, en donde el aditivo comprende adicionalmente al menos un disgregante.
4. El método de la Reivindicación 3, en donde el disgregante se selecciona del grupo que consiste en glicolato de almidón sódico, carboximetilcelulosa, carboximetilcelulosa cálcica, carboximetilalmidón sódico, croscarmelosa sódica, crospovidona, hidroxipropilcelulosa de baja sustitución e hidroxipropilalmidón.
- 20 5. El método de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en donde el aditivo comprende adicionalmente al menos un lubricante.
6. El método de la Reivindicación 5, en donde el lubricante se selecciona del grupo que consiste en estearato de magnesio, estearato de calcio, talco, éster de ácido graso de sacarosa, estearil fumarato de sodio y aceite hidrogenado.
- 25 7. El método de una cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 6, en donde la composición está sustancialmente libre de silicato de calcio.
- 30 8. El método de una cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 7, en donde la tofogliflozina comprende una forma cristalina I, una forma cristalina II, una forma cristalina III, un co-cristal con acetato de sodio, un co-cristal con acetato de potasio, una forma amorfa, o una mezcla de los mismos.
- 35 9. El método de la Reivindicación 8, en donde la tofogliflozina comprende una forma cristalina I, una forma cristalina II, una forma amorfa, o una mezcla de las mismas.
10. El método de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, en donde la razón en peso de tofogliflozina del ingrediente activo varía del 2,5 al 40% en peso con respecto al peso total de la composición.
- 40 11. El método de una cualquiera de las reivindicaciones 5 a 10, en donde la razón en peso de lubricante varía desde menos de 4,0% en peso del peso total de la composición.
- 45 12. El método de una cualquiera de las reivindicaciones 3 a 11, en donde la razón en peso de la carga varía de 20 a 80% en peso del peso total de la composición y la razón en peso de disgregante varía de 1,0 a 4,0% en peso del peso total de la composición.
13. El método de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, en donde el aditivo comprende hidrato de lactosa, celulosa cristalina, croscarmelosa sódica y aceite hidrogenado y/o estearato de magnesio.
- 50 14. Una composición farmacéutica que es un comprimido producido por el método de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13.
- 55 15. La composición farmacéutica según la Reivindicación 14, que comprende tofogliflozina como ingrediente activo, hidrato de lactosa, celulosa cristalina, croscarmelosa sódica y aceite hidrogenado y/o estearato de magnesio.

Fig. 1

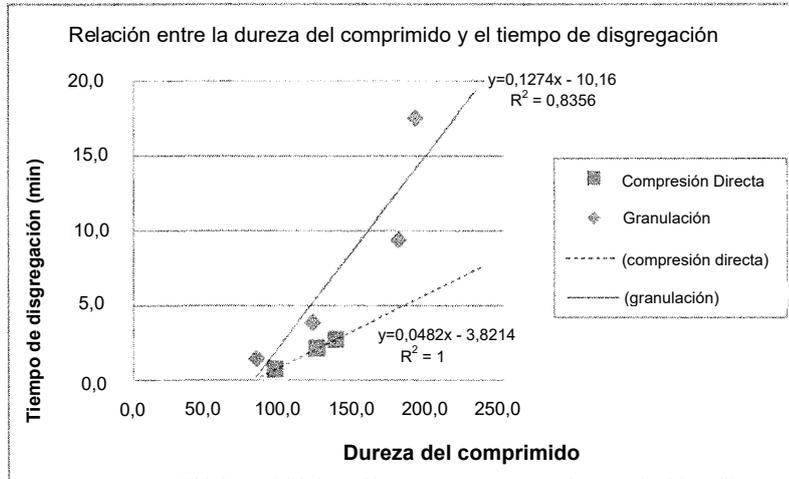


Fig. 2

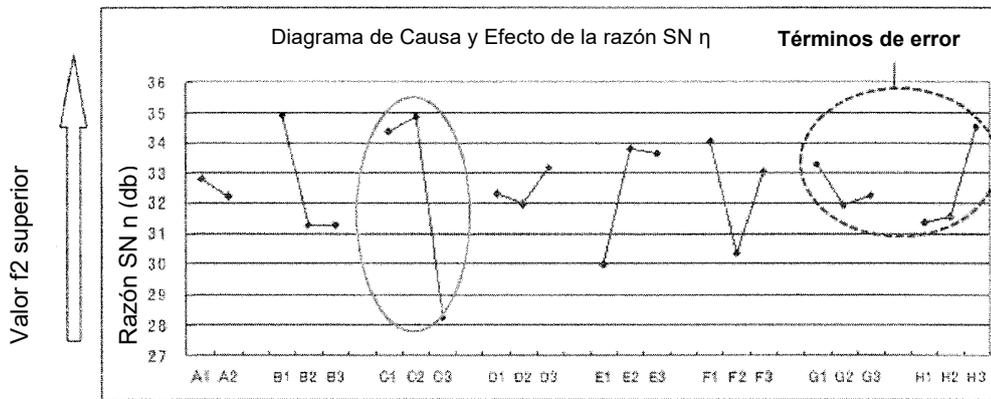


Fig. 3

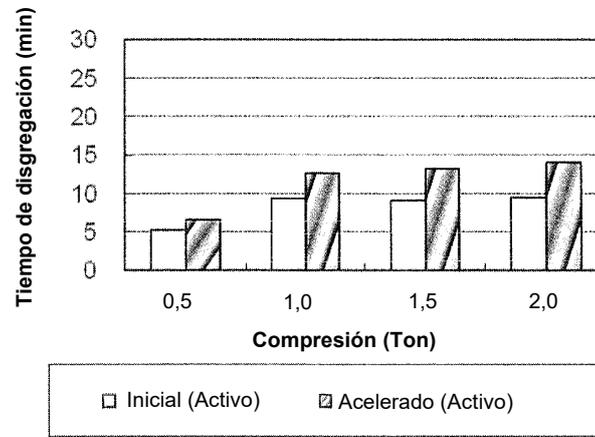


Fig. 4

