

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **3 025 936**

51 Int. Cl.:

**A61K 9/30** (2006.01)

**A61K 31/195** (2006.01)

**A61P 25/00** (2006.01)

**A61K 9/28** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **18.12.2020 PCT/JP2020/047412**

87 Fecha y número de publicación internacional: **01.07.2021 WO21132072**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **18.12.2020 E 20904953 (5)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **09.04.2025 EP 4082536**

54 Título: **Comprimidos recubiertos con película de superficie lisa**

30 Prioridad:

**23.12.2019 JP 2019231824**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:  
**10.06.2025**

73 Titular/es:

**DAIICHI SANKYO COMPANY, LIMITED (100.00%)  
3-5-1, Nihonbashi Honcho Chuo-ku  
Tokyo 103-8426, JP**

72 Inventor/es:

**OZAKI YURIKA y  
YAMAGUCHI MINAKO**

74 Agente/Representante:

**GONZÁLEZ PECES, Gustavo Adolfo**

ES 3 025 936 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

Comprimidos recubiertos con película de superficie lisa

### Campo técnico

5 La presente invención se refiere a comprimidos altamente estables que contienen mirogabalina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma.

Los comprimidos de la presente invención son comprimidos recubiertos con película, y la superficie de los comprimidos es muy lisa incluso después del almacenamiento a alta humedad en un estado sin envasar, sin que se encuentren prácticamente hoyuelos visibles en la misma.

La presente invención también se refiere a un procedimiento para producir el mismo.

### 10 Antecedentes de la técnica

15 Como formas de dosificación de preparados sólidos para administración oral en los ámbitos farmacéutico y alimentario, se conocen comprimidos, cápsulas, gránulos, polvos y similares. Sobre todo en lo que respecta a los comprimidos, es más probable que los pacientes se sientan seguros y confíen en los comprimidos limpios con una buena calidad visual, sin defectos como hoyuelos, astillas o manchas negras, aunque la calidad real sea equivalente, por lo que esa buena calidad visual es importante.

La Bibliografía de Patentes 1 describe una composición sólida para uso médico, que contiene besilato de mirogabalina, (i) uno seleccionado del grupo que consiste en D-manitol, lactosa, almidón de maíz y celulosa cristalina, y (ii) carmelosa cálcica. Sin embargo, este documento no describe los comprimidos que contienen besilato de mirogabalina y tienen una superficie lisa.

20 La Bibliografía de Patentes 2 divulga que el besilato de mirogabalina se estabiliza en una preparación sólida para uso médico que contiene besilato de mirogabalina junto con un excipiente, un agente desintegrante y un antioxidante específico. Sin embargo, este documento no describe los comprimidos que contienen besilato de mirogabalina y tienen una superficie lisa.

25 La Bibliografía de Patentes 3 describe una composición sólida para uso médico, que contiene besilato de mirogabalina junto con (i) uno o dos o más seleccionados del grupo que consiste en D-manitol, lactosa, almidón de maíz y celulosa cristalina, (ii) carmelosa cálcica, y (iii) óxido de titanio utilizado como colorante, y uno o dos o más otros colorantes. Sin embargo, este documento no describe los comprimidos que contienen besilato de mirogabalina y tienen una superficie lisa.

30 La Bibliografía de Patentes 4 divulga procedimientos para suprimir la aparición de manchas en la superficie de comprimidos recubiertos que contienen una sustancia ácida como el ácido cítrico.

### Lista de citas

#### Bibliografía de patentes

35 Bibliografía de patentes 1: US2015/0079166A1  
Bibliografía de patentes 2: US2018/0042878A1  
Bibliografía de patentes 3: US2018/0243223A1  
Bibliografía de patentes 4: WO2014/178848A1

### Sumario de la invención

#### Problema técnico

40 Un problema a resolver por la presente invención es proporcionar comprimidos de alta calidad que contengan mirogabalina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma.

Los comprimidos de la presente invención son comprimidos recubiertos con película, y la superficie de los comprimidos es muy lisa incluso después del almacenamiento a alta humedad en un estado sin envasar, sin que se encuentren prácticamente hoyuelos visibles en la misma.

45 Los presentes inventores han descubierto que los comprimidos que contienen besilato de mirogabalina producidos por un procedimiento convencional no presentan problemas de calidad y seguridad, pero que en la superficie de los comprimidos se forman pequeños hoyuelos (que suelen tener una longitud de unos 100 a 300  $\mu\text{m}$ ).

Estos pequeños hoyuelos no afectan en absoluto a la función original como producto farmacéutico, pero un paciente que toma las pastillas en la mano puede preocuparse por los hoyuelos y, por lo tanto, se han realizado exámenes de pastillas que no tienen hoyuelos en su superficie y que tienen una superficie muy lisa sin hoyuelos visibles.

Como resultado, se descubrió que el problema puede resolverse ajustando el tamaño de las partículas del anhídrido de ácido cítrico o del hidrato de ácido cítrico contenido como ingrediente de los comprimidos, y de este modo se logró la presente invención.

### Solución al problema

- 5 Los presentes inventores han realizado estudios diligentes para resolver el problema descrito anteriormente, para de este modo lograr la presente invención y proporcionando comprimidos recubiertos con película altamente estables que contienen mirogabalina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, y que tienen una superficie muy lisa con sustancialmente sin hoyuelos visibles encontrados en la misma.

En concreto, la presente invención proporciona la invención que se describe a continuación:

- 10 [1] Comprimido recubierto obtenido por medio de revestimiento de película de un comprimido no recubierto que contiene anhídrido de ácido cítrico con una distribución granulométrica x99 inferior a 210 µm o hidrato de ácido cítrico con una distribución granulométrica x99 inferior a 210 µm, y α-tocoferol.
- 15 [2] Comprimido recubierto obtenido por medio de revestimiento de película de un comprimido no recubierto que contiene: mirogabalina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma; y anhídrido de ácido cítrico con una distribución del tamaño de las partículas x99 inferior a 210 µm o hidrato de ácido cítrico con una distribución del tamaño de las partículas x99 inferior a 210 µm, y α-tocoferol.
- [3] El comprimido recubierto con película de acuerdo con [2], en el que la mirogabalina o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo es besilato de mirogabalina.
- 20 [4] El comprimido recubierto con película de acuerdo con cualquiera de [1] a [3], en el que el contenido del anhídrido de ácido cítrico con una distribución del tamaño de las partículas x99 inferior a 210 µm o del hidrato de ácido cítrico con una distribución del tamaño de las partículas x99 inferior a 210 µm es, en términos de hidrato de ácido cítrico, del 1,0 al 5,0% en peso basado en el 100% en peso del comprimido no recubierto.
- [5] El comprimido recubierto con película de acuerdo con cualquiera de [1] a [3], en el que el contenido del anhídrido de ácido cítrico con una distribución del tamaño de las partículas x99 inferior a 210 µm o del hidrato de ácido cítrico con una distribución del tamaño de las partículas x99 inferior a 210 µm es, en términos de hidrato de ácido cítrico, del 1,125 al 2,9% en peso basado en el 100% en peso del comprimido no recubierto.
- 25 [6] El comprimido recubierto con película de acuerdo con cualquiera de [1] a [5], en el que la distribución del tamaño de partícula x99 del anhídrido de ácido cítrico o del hidrato de ácido cítrico es inferior a 150 µm.
- [7] El comprimido recubierto con película de acuerdo con cualquiera de [1] a [6], en el que el contenido de α-tocoferol es de 0,005 a 1,0% en peso basado en el 100% en peso del comprimido no recubierto.
- 30 [8] El comprimido recubierto con película de acuerdo con cualquiera de [1] a [6], en el que el contenido de α-tocoferol es de 0,005 a 0,5% en peso basado en el 100% en peso del comprimido no recubierto.
- [9] El comprimido recubierto con película de acuerdo con cualquiera de [3] a [7], en el que el contenido de besilato de mirogabalina es, en términos de mirogabalina, del 1,0 al 5,0% en peso basado en el 100% en peso del comprimido no recubierto.
- 35 [10] El comprimido recubierto de acuerdo con [1] a [9], que contiene además 75 a 85% en peso de D-manitol con un tamaño medio de partícula de 120 µm o menos, basado en el 100% en peso del comprimido no recubierto.
- [11] El comprimido recubierto con película de acuerdo con cualquiera de [1] a [10], que contiene además de 5 a 15% en peso de carmelosa cálcica basado en el 100% en peso del comprimido no recubierto.
- 40 [12] Un procedimiento para producir un comprimido recubierto con película obtenido por medio del revestimiento con película de un comprimido no recubierto que contiene mirogabalina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, el procedimiento comprende: (i) una etapa de producción de un comprimido no recubierto que contenga mirogabalina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, anhídrido de ácido cítrico con una distribución del tamaño de las partículas x99 inferior a 210 µm o hidrato de ácido cítrico con una distribución del tamaño de las partículas x99 inferior a 210 µm, y α-tocoferol; y (ii) una etapa de revestimiento pelicular del comprimido no recubierto obtenido en (i).
- 45

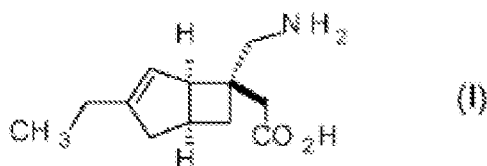
### Efectos ventajosos de la invención

- La presente invención es capaz de proporcionar comprimidos recubiertos con película altamente estables que contienen mirogabalina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, en los que la superficie de los comprimidos es muy lisa incluso después del almacenamiento a alta humedad en un estado sin envasar, sin que se encuentren sustancialmente hoyuelos visibles en la misma, y que se obtiene ajustando el tamaño de partícula del anhídrido de ácido cítrico o hidrato de ácido cítrico contenido en la misma.
- 50

### Descripción de las realizaciones

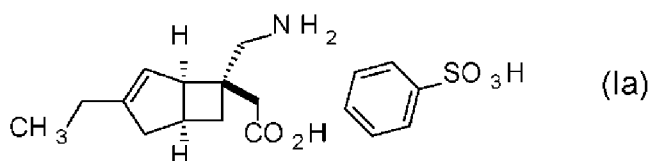
"Mirogabalina" utilizada en la presente invención es un compuesto representado por la siguiente fórmula (I):

{Fórmula 1}



"Besilato de mirogabalina" utilizado en la presente invención es una sal formada a partir de mirogabalina y ácido besílico, y es una sal representada por la siguiente fórmula (1a):

[Fórmula 2]



5 El término "sal farmacéuticamente aceptable" utilizado en la presente invención se refiere a una sal que puede utilizarse como producto farmacéutico. Normalmente, cuando un compuesto tiene un grupo ácido o un grupo básico, se genera una sal de adición de base o una sal de adición de ácido por medio de una reacción con una base o un ácido, y este término se refiere a dicha sal.

10 Se considera que la "mirogabalina" utilizada en la presente invención exhibe un efecto analgésico al suprimir la corriente de calcio mediante la unión a la subunidad  $\alpha_2\delta$ , que desempeña un papel auxiliar en la función de los canales de calcio dependientes de voltaje en el sistema nervioso.

15 El "besilato de mirogabalina" utilizado en la presente invención ha sido aprobado para su fabricación y comercialización como agente terapéutico para el dolor neuropático periférico a través de ensayos clínicos realizados en Japón y en el extranjero, y está disponible comercialmente.

20 En el tratamiento del dolor neuropático periférico, por lo general, se administra por vía oral una dosis inicial de 5 mg, en términos de mirogabalina, dos veces al día para adultos, y posteriormente, la dosis se aumenta gradualmente en 5 mg a intervalos de 1 semana o más hasta administrar por vía oral una dosis de 15 mg dos veces al día. Se observa que la dosis se aumenta/disminuye adecuadamente en un intervalo de 10 mg a 15 mg por administración en función de la edad y los síntomas, de forma que se administre dos veces al día.

El besilato de mirogabalina utilizado en la presente invención tiene un tamaño medio de partícula preferentemente de 60  $\mu\text{m}$  (más preferentemente de 40  $\mu\text{m}$ ) o inferior.

25 El término "tamaño medio de partícula" utilizado en la presente invención significa el tamaño de partícula en el que una frecuencia acumulativa basada en el volumen obtenida por un procedimiento de difracción/esparcimiento láser es del 50%.

El contenido de besilato de mirogabalina utilizado en la presente invención es, en términos de mirogabalina, preferentemente del 0,5 al 40% en peso, más preferentemente del 0,5 al 25% en peso, y particularmente preferentemente del 0,5 al 10% en peso (más particularmente preferentemente del 1,0 al 5,0% en peso) basado en el 100% en peso de un comprimido no recubierto.

30 El término "hoyuelo" utilizado en la presente invención indica un estado en el que se forma una fina fosa en una superficie lisa de comprimidos recubiertos con película.

35 Un hoyuelo no penetra a través de una capa de revestimiento de película, y la tableta recubierta de película está totalmente cubierta con la capa de revestimiento de película, incluso cuando tiene los hoyuelos. En cuanto al tamaño de un hoyuelo, tanto la longitud como la anchura son de entre 50  $\mu\text{m}$  y 300  $\mu\text{m}$ , y la profundidad es de 50  $\mu\text{m}$  como máximo.

De acuerdo con la presente invención, se pueden producir comprimidos recubiertos con película que prácticamente no presentan hoyuelos visibles. Preferentemente, se pueden producir comprimidos recubiertos con película que no presenten hoyuelos visibles.

40 El término "distribución granulométrica" utilizado en la presente invención es un índice que indica, en un grupo de partículas de la muestra que se va a medir, las partículas que tienen qué tamaño de partícula están contenidas en qué

proporción (cantidad relativa de partículas suponiendo que la cantidad total es del 100%), y tiene el mismo significado que la "distribución granulométrica".

5 El término "distribución de tamaño de partícula x50" utilizado en la presente invención significa el tamaño de partícula en el que la frecuencia acumulativa basada en el volumen obtenida por un procedimiento de difracción/dispersión láser es del 50%.

El término "distribución de tamaño de partícula x90" utilizado en la presente invención significa el tamaño de partícula en el que la frecuencia acumulativa basada en el volumen obtenida por el procedimiento de difracción/dispersión láser es del 90%.

10 El término "distribución de tamaño de partícula x99" utilizado en la presente invención significa el tamaño de partícula en el que la frecuencia acumulativa basada en el volumen obtenida por el procedimiento de difracción/dispersión láser es del 99%.

El contenido de "D-manitol" utilizado en la presente invención suele ser del 50 al 90% en peso, y preferentemente del 75 al 85% en peso basado en el 100% en peso del comprimido no recubierto.

15 El tamaño medio de las partículas de D-manitol utilizadas en la presente invención es preferentemente inferior a 150  $\mu\text{m}$ , y preferentemente 120  $\mu\text{m}$  o menos.

El D-manitol en forma de polvo puede mezclarse con otros ingredientes para obtener un polvo para comprimir que se moldeará por compresión, o puede moldearse por compresión después de granular el polvo con un aglutinante adecuado.

20 El contenido de "carmelosa cálcica" utilizado en la presente invención suele ser del 2,0 al 20% en peso, y preferentemente del 5,0 al 15% en peso basado en el 100% en peso del comprimido no recubierto.

El contenido de "estearato de magnesio" utilizado en la presente invención suele ser del 0,5 al 5,0% en peso, y preferentemente del 1,0 al 3,0% en peso basado en el 100% en peso del comprimido no recubierto.

25 El "anhídrido de ácido cítrico o hidrato de ácido cítrico" utilizado en la presente invención es preferentemente hidrato de ácido cítrico. El contenido del "anhídrido de ácido cítrico o hidrato de ácido cítrico" utilizado en la presente invención es, en términos de hidrato de ácido cítrico, normalmente del 0,01 al 10,0% en peso, preferentemente del 1,0 al 5,0% en peso, más preferentemente del 1,125 al 2,9% en peso, y particularmente preferentemente del 1,5 al 2,9% en peso basado en el 100% en peso del comprimido sin revestimiento.

30 La distribución granulométrica x99 del "anhídrido de ácido cítrico o hidrato de ácido cítrico" utilizado en la presente invención es preferentemente inferior a 210  $\mu\text{m}$ , más preferentemente inferior a 200  $\mu\text{m}$ , y particularmente preferentemente inferior a 150  $\mu\text{m}$ .

El contenido de " $\alpha$ -tocoferol" utilizado en la presente invención suele ser del 0,005 al 1,0% en peso, y preferentemente del 0,05 al 0,5% en peso basado en el 100% en peso del comprimido sin revestimiento.

35 El contenido de "celulosa cristalina" utilizado en la presente invención es preferentemente del 0,1 al 50% en peso basado en el 100% en peso del comprimido no recubierto. Una cantidad de mezcla más preferente es de 0,9 a 4,5% en peso.

Los comprimidos recubiertos con película utilizados en la presente invención pueden contener diversos "aditivos" utilizados generalmente en la producción de comprimidos, a menos que se menoscabe el efecto de la invención.

40 Algunos ejemplos de "aditivos" son un aglutinante, un lubricante, un agente de revestimiento, un plastificante, un colorante, un aromatizante, un edulcorante, un agente enmascarador del sabor, un fluidificante, un agente espumante y un tensioactivo.

Ejemplos del "agente aglutinante" incluyen uno o una combinación de dos o más seleccionados entre goma arábiga, alginato de sodio, un polímero de carboxivinilo, gelatina, dextrina, pectina, poliácrlato de sodio, pullulan, metilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, alcohol polivinílico, polivinilpirrolidona y macrogol.

45 Los ejemplos de "lubricante" incluyen uno o una combinación de dos o más seleccionados entre estearato de magnesio (por ejemplo, un producto conforme a la Farmacopea Japonesa), estearato de calcio (por ejemplo, un producto conforme a la Farmacopea Japonesa), fumarato estearílico de sodio (por ejemplo, un producto conforme a las normas de Excipientes Farmacéuticos Japoneses), y talco (por ejemplo, un producto conforme a la Farmacopea Japonesa), y particularmente preferentemente estearato de magnesio.

50 Con respecto al "agente de revestimiento", algunos ejemplos de agentes de revestimiento para recubrir la superficie (superficie cristalina) de un medicamento en polvo o la superficie de un gránulo de un medicamento granulado incluyen uno o una combinación de dos o más seleccionados entre hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, etilcelulosa, copolímero de aminoalquilmetacrilato E, copolímero de ácido metacrílico L, copolímero de ácido metacrílico seco LD,

copolímero de ácido metacrílico LD, copolímero de ácido metacrílico S, copolímero de aminoalquilmetacrilato RS, un copolímero de acrilato de etilo/metacrilato de metilo, acetal de polivinilo/aminoacetato de dietilo, y una resina de acetato de polivinilo.

5 El "plastificante" es uno utilizado convencionalmente en combinación con un agente de revestimiento, y los ejemplos incluyen uno o una combinación de dos o más seleccionados entre sebacato de dietilo, sebacato de dibutilo, citrato de trietilo, ácido esteárico, polietilenglicol y triacetina.

Ejemplos del "colorante" incluyen uno o una combinación de dos o más seleccionados entre colorantes alimentarios como el amarillo alimentario n. ° 5, el rojo alimentario n. ° 2 o el azul alimentario n. ° 2; y colorantes de lacas alimentarias, sesquióxido de hierro amarillo, sesquióxido de hierro, óxido de titanio,  $\beta$ -caroteno y riboflavina.

10 Ejemplos del "aromatizante" incluyen uno o una combinación de dos o más seleccionados entre naranja, limón, fresa, menta, mentol, Menthol Micron y otros diversos aromatizantes.

Ejemplos del "agente edulcorante" incluyen uno o una combinación de dos o más seleccionados entre sacarina sódica, sacarina, aspartamo, acesulfamo potásico, glicirrizato dipotásico, sucralosa, estevia y taumatina.

15 Entre los ejemplos de "agente enmascarador del sabor" se incluyen uno o una combinación de dos o más seleccionados entre cloruro sódico, cloruro magnésico, inosinato disódico, L-glutamato sódico y miel.

Ejemplos del "fluidizante" incluyen uno o una combinación de dos o más seleccionados entre dióxido de silicio hidratado, ácido silícico anhidro ligero y talco.

Algunos ejemplos de "agente espumante" son el ácido tartárico y/o el anhídrido del ácido cítrico.

20 Ejemplos del "tensioactivo" incluyen uno o una combinación de dos o más seleccionados entre estearato de polioxilo 40, éster de ácido graso de sorbitán, aceite de ricino hidrogenado polioxietileno, polisorbato, monoestearato de glicerina y lauril sulfato sódico.

#### **(Procedimiento para producir preparados sólidos)**

Entre los ejemplos de procedimientos para producir comprimidos se incluyen:

- 25 (1) un procedimiento de compresión directa en el que se mezclan un principio activo y un aditivo, y la mezcla resultante se moldea directamente por compresión utilizando una prensa para comprimidos;
- (2) un procedimiento de compresión semidirecta en el que se granula un aditivo para mezclarlo con un ingrediente activo, y el resultante se moldea por compresión;
- 30 (3) un procedimiento de compresión de gránulos en seco en el que un ingrediente activo y un aditivo se granulan en gránulos por medio de un procedimiento en seco, se les añade un lubricante y similares, y el resultante se moldea por compresión; y
- (4) un procedimiento de compresión de gránulos húmedos en el que un ingrediente activo y un aditivo se granulan en gránulos por medio de un procedimiento húmedo, se les añade un lubricante y similares, y el producto resultante se moldea por compresión.

35 Como procedimiento de granulación, pueden emplearse medios como un procedimiento de granulación fluidizada, un procedimiento de granulación de alto cizallamiento o un procedimiento de granulación por fusión.

En la presente invención, se prefiere un procedimiento para preparar comprimidos granulando ciertos aditivos sin granular el polvo del principio activo, y comprimiendo directamente el polvo mezclado de éstos.

40 Por ejemplo, un procedimiento para producir comprimidos de la presente invención es el siguiente: El principio activo se pulveriza para ajustar el tamaño de las partículas, y se le añade un excipiente y/o un agente desintegrador para mezclarlos. Además, se prepara un polvo triturado mixto añadiendo, a un agente estabilizante, un excipiente y/o un agente desintegrador si es necesario. Por ejemplo, cuando el agente estabilizador es una sustancia oleosa como el  $\alpha$ -tocoferol, se prepara preferentemente un polvo triturado mixto añadiendo previamente un excipiente como la celulosa cristalina.

45 A continuación, se tamiza una mezcla de todos los ingredientes utilizando un granulador, se añade un lubricante al resultante para seguir mezclándolo y se comprime el resultante mediante el uso de una prensa de comprimidos para obtener comprimidos sin revestimiento.

Los comprimidos no recubiertos de este modo obtenidos se transforman en comprimidos recubiertos con una máquina recubridora.

#### **Ejemplos**

La presente invención se describirá más específicamente con referencia a ejemplos y similares, pero los siguientes ejemplos son meramente ilustrativos para describir la presente invención, y no debe interpretarse que la presente invención se limita a estos ejemplos.

### **(Ejemplos 1 a 6) Examen de la causa del cambio de aspecto en el almacenamiento a alta humedad**

#### 5 **(1) Ejemplo 1**

##### **(Mezcla de trituración)**

Se obtuvo un polvo premezclado mezclando suficientemente 9,4 g de dl- $\alpha$ -tocoferol y 62,6 g de carmelosa cálcica en un mortero. Se introdujeron 70,3 g del polvo premezclado y 244,7 g de D-manitol en una bolsa de polietileno para mezclarlos, y el resultante se tamizó a través de una malla de 500  $\mu$ m para obtener un polvo triturado mezclado de dl- $\alpha$ -tocoferol.

##### **(Mezclar/tamizar)**

El besilato de mirogabalina, el D-manitol, el hidrato de ácido cítrico y el polvo triturado mezclado de dl- $\alpha$ -tocoferol se pesaron en la proporción de mezcla indicada en la Tabla 1, y la mezcla resultante se mezcló mediante el uso de un mezclador de tipo V (2 L) durante 5 minutos a una velocidad de rotación de 39 rpm.

15 El resultante se tamizó mediante el uso de un Comil (U-5,  $\phi$ 1.143, QUADRO) a 600 rpm para obtener un polvo tamizado.

Posteriormente, se pesó estearato de magnesio en la proporción de mezcla indicada en la Tabla 1 para añadirlo al polvo tamizado, y el resultante se mezcló mediante el uso de un mezclador de tipo V (2 L) durante 5 minutos a una velocidad de rotación de 39 rpm.

#### 20 **(Compresión)**

El resultante se moldeó mediante el uso de una prensa para comprimidos (Vela 5, Kikusui Seisakusho Ltd.) con la masa del comprimido fijada en 100 mg a una presión de compresión de unos 7,5 kN para obtener comprimidos no recubiertos (que contienen mirogabalina en una cantidad del 2,5% en peso con respecto al comprimido no recubierto, comprimido oblongo, 8,4 x 4,4 mm).

#### 25 **(Revestimiento)**

Se utilizó un agitador (MAZELA Z, Tokyo Rikakikai Co., Ltd.) para dispersar OPADRY (R) (que se refiere en la presente memoria a una mezcla de hipromelosa, talco, óxido de titanio, sesquióxido de hierro y sesquióxido de hierro amarillo) en agua purificada (12,5 p/p%) para obtener un líquido de revestimiento.

30 Los comprimidos no recubiertos se recubrieron mediante el uso de una máquina de revestimiento (Hicoater FZ20, Freund Corp.) a una temperatura del aire de carga de 75°C, un caudal de aire de carga de 0,5 m<sup>3</sup>/min, una tasa de pulverización de unos 3,5 g/min, una velocidad de rotación del plato de 25 rpm y un punto final de secado de los gases de escape de unos 60°C para obtener comprimidos recubiertos.

#### **(2) Ejemplo 2**

##### **(Mezcla de trituración)**

35 Se obtuvo un polvo triturado mixto de dl- $\alpha$ -tocoferol mezclando 80,0 g de dl- $\alpha$ -tocoferol y 720,0 g de celulosa cristalina mediante el uso de un granulador de agitación de alta velocidad (VG-5L, Powrex Corp.) a una velocidad de rotación del agitador de 280 rpm y una velocidad de rotación del picador de 3000 rpm durante 5 minutos.

##### **(Mezclar/tamizar)**

40 El besilato de mirogabalina, el D-manitol, la carmelosa cálcica, el hidrato de ácido cítrico, el polvo triturado mezclado de dl- $\alpha$ -tocoferol y el aluminometasilicato de magnesio se pesaron en la proporción de mezcla indicada en la Tabla 1, y la mezcla resultante se mezcló mediante el uso de un mezclador de tipo V (5 L) durante 10 minutos a una velocidad de rotación de 34 rpm.

El resultante se tamizó mediante el uso de un Comil (QC-194S,  $\phi$ 1.143, QUADRO) a 600 rpm para obtener un polvo tamizado.

45 Posteriormente, se pesó estearato de magnesio en la proporción de mezcla indicada en la Tabla 1 para añadirlo al polvo tamizado, y el resultante se mezcló mediante el uso de un mezclador de tipo V (5 L) durante 7 minutos a una velocidad de rotación de 34 rpm.

##### **(Compresión)**

El resultante se moldeó utilizando una prensa para comprimidos (Virgo, Kikusui Seisakusho Ltd.) con la masa del comprimido fijada en 200 mg a una presión de compresión de unos 10 kN para obtener comprimidos no recubiertos (que contienen mirogabalina en una cantidad del 2,5% en peso con respecto al comprimido no recubierto, comprimido oblongo, 10,6 x 5,6 mm).

#### 5 (Revestimiento)

Se utilizó un agitador (MAZELA Z, Tokyo Rikakikai Co., Ltd.) para dispersar OPADRY (R) en agua purificada (12,5 p/p%) y obtener un líquido de revestimiento.

10 Los comprimidos no recubiertos se recubrieron mediante el uso de una máquina de revestimiento (Hicoater LABO 30, Freund Corp.) a una temperatura del aire de carga de 70°C, un caudal de aire de carga de 0,8 m<sup>3</sup>/min, una tasa de pulverización de unos 8 g/min, una velocidad de rotación del plato de 20 rpm y un punto final de secado de los gases de escape de unos 60°C para obtener comprimidos recubiertos.

#### (3) Ejemplo 3

En el Ejemplo 3, se prepararon comprimidos recubiertos mediante el uso de los ingredientes respectivos y sus contenidos mostrados en la Tabla 1 mediante el mismo procedimiento de preparación que el del Ejemplo 1.

#### 15 (4) Ejemplo 4

##### (Mezcla de trituración)

Se obtuvo un polvo triturado mixto de dl- $\alpha$ -tocoferol mezclando 80,0 g de dl- $\alpha$ -tocoferol y 720,0 g de celulosa cristalina mediante el uso de un granulador de agitación de alta velocidad (VG-5L, Powrex Corp.) a una velocidad de rotación del agitador de 280 rpm y una velocidad de rotación del picador de 3000 rpm durante 25 minutos.

#### 20 (Tamizado de hidrato de ácido cítrico)

El hidrato de ácido cítrico se tamizó manualmente a través de una malla 200 (con una abertura de 75  $\mu$ m) para obtener un polvo tamizado de hidrato de ácido cítrico.

##### (Mezclar/tamizar)

25 El besilato de mirogabalina, el D-manitol, la carmelosa cálcica, el polvo tamizado de hidrato de ácido cítrico, el polvo triturado mezclado de dl- $\alpha$ -tocoferol y el aluminometasilicato de magnesio se pesaron en la proporción de mezcla indicada en la Tabla 1, y la mezcla resultante se mezcló mediante el uso de un mezclador de tipo V (2 L) durante 10 minutos a una velocidad de rotación de 39 rpm.

El resultante se tamizó mediante el uso de un Comil (U-5,  $\phi$ 1.143, QUADRO) a 1560 rpm para obtener un polvo tamizado.

30 Posteriormente, se pesó estearato de magnesio en la proporción de mezcla indicada en la Tabla 1 para añadirlo al polvo tamizado, y el resultante se mezcló mediante el uso de un mezclador de tipo V (2 L) durante 7 minutos a una velocidad de rotación de 39 rpm.

##### (Compresión)

35 El resultante se moldeó mediante el uso de una prensa para comprimidos (Vela 2, Kikusui Seisakusho Ltd.) con la masa del comprimido fijada en 300 mg a una presión de compresión de unos 15 kN para obtener comprimidos sin revestimiento (comprimido oblongo, 12,1 x 6,4 mm).

##### (Revestimiento)

Se utilizó un agitador (MAZELA Z, Tokyo Rikakikai Co., Ltd.) para dispersar OPADRY (R) en agua purificada (12,5 p/p%) y obtener un líquido de revestimiento.

40 Los comprimidos no recubiertos se recubrieron con una máquina de revestimiento (Hicoater FZ 20, Freund Corp.) a una temperatura del aire de carga de 70°C, un caudal de aire de carga de 0,5 m<sup>3</sup>/min, una tasa de pulverización de unos 2 g/min, una velocidad de rotación del plato de 20 rpm y un punto final de secado de los gases de escape de unos 54°C para obtener comprimidos recubiertos.

#### (5) Ejemplo 5

#### 45 (Mezcla de trituración)

Se obtuvo un polvo triturado mixto de dl- $\alpha$ -tocoferol mezclando 80,0 g de dl- $\alpha$ -tocoferol y 720,0 g de celulosa cristalina mediante el uso de un granulador de agitación de alta velocidad (VG-5L, Powrex Corp.) a una velocidad de rotación del agitador de 280 rpm y una velocidad de rotación del picador de 3000 rpm durante 25 minutos.

**(Premezcla de hidrato de ácido cítrico)**

Se obtuvo un polvo premezclado de hidrato de ácido cítrico mezclando 754,2 g de D-manitol y 33,0 g de hidrato de ácido cítrico mediante el uso de un granulador de agitación de alta velocidad (VG-5L, Powrex Corp.) a una velocidad de rotación del agitador de 280 rpm y una velocidad de rotación del picador de 3000 rpm durante 15 minutos.

5 **(Mezclar/tamizar)**

El polvo premezclado de hidrato de ácido cítrico, el D-manitol, la carmelosa cálcica, el polvo triturado mezclado de dl- $\alpha$ -tocoferol y el aluminometasilicato de magnesio se pesaron en la proporción de mezcla indicada en la Tabla 1, y la mezcla resultante se mezcló mediante el uso de un mezclador de tipo V (2 L) durante 10 minutos a una velocidad de rotación de 39 rpm.

10 El resultante se tamizó mediante el uso de un Comil (QC-194S,  $\phi$ 0.457, QUADRO) a 1700 rpm para obtener un polvo tamizado.

Posteriormente, se pesó estearato de magnesio en la proporción de mezcla indicada en la Tabla 1 para añadirlo al polvo tamizado, y el resultante se mezcló mediante el uso de un mezclador de tipo V (2 L) durante 7 minutos a una velocidad de rotación de 39 rpm.

15 **(Compresión)**

El resultante se moldeó mediante el uso de una prensa para comprimidos (Vela 2, Kikusui Seisakusho Ltd.) con la masa del comprimido fijada en 300 mg a una presión de compresión de unos 15 kN para obtener comprimidos sin revestimiento (comprimido oblongo, 12,1 x 6,4 mm).

**(Revestimiento)**

20 Se utilizó un agitador (MAZELA Z, Tokyo Rikakikai Co., Ltd.) para dispersar OPADRY (R) en agua purificada (12,5 p/p%) y obtener un líquido de revestimiento.

25 Los comprimidos no recubiertos se recubrieron con una máquina de revestimiento (Hicoater FZ 20, Freund Corp.) a una temperatura del aire de carga de 70°C, un caudal de aire de carga de 0,5 m<sup>3</sup>/min, una tasa de pulverización de unos 2 g/min, una velocidad de rotación del plato de 20 rpm y un punto final de secado de los gases de escape de unos 54°C para obtener comprimidos recubiertos.

**(6) Ejemplo 6**

**(Pulverización de hidrato de ácido cítrico)**

El hidrato de ácido cítrico se pulverizó con un molino de impacto fino (100 UPZ, Hosokawa Micron Corporation) a una velocidad de rotación del disco de 16000 rpm para obtener un polvo pulverizado de hidrato de ácido cítrico.

30 A continuación, el polvo pulverizado de hidrato de ácido cítrico se utilizó en procesos que iban desde la mezcla de trituración hasta el revestimiento, que se realizaron como en el procedimiento de preparación del Ejemplo 5. En la Tabla 1 se indican los ingredientes respectivos y su contenido.

**(7) Ejemplo comparativo 1**

**(Mezcla de trituración)**

35 Se obtuvo un polvo premezclado mezclando suficientemente 9,4 g de dl- $\alpha$ -tocoferol y 62,6 g de carmelosa cálcica en un mortero. Se introdujeron 70,3 g del polvo premezclado y 244,7 g de D-manitol en una bolsa de polietileno para mezclarlos, y el resultante se tamizó a través de una malla de 500  $\mu$ m para obtener un polvo triturado mezclado de dl- $\alpha$ -tocoferol.

**(Mezclar/tamizar)**

40 El besilato de mirogabalina, el D-manitol, el hidrato de ácido cítrico y el polvo triturado mezclado de dl- $\alpha$ -tocoferol se pesaron en la proporción de mezcla indicada en la Tabla 1, y la mezcla resultante se mezcló mediante el uso de un mezclador de tipo V (2 L) durante 5 minutos a una velocidad de rotación de 39 rpm.

El resultante se tamizó mediante el uso de un Comil (U-5,  $\phi$ 1.143, QUADRO) a 600 rpm para obtener un polvo tamizado.

45 Posteriormente, se pesó estearato de magnesio en la proporción de mezcla indicada en la Tabla 1 para añadirlo al polvo tamizado, y el resultante se mezcló mediante el uso de un mezclador de tipo V (2 L) durante 5 minutos a una velocidad de rotación de 39 rpm.

**(Compresión)**

El resultante se moldeó mediante el uso de una prensa para comprimidos (Vela 5, Kikusui Seisakusho Ltd.) con la masa del comprimido fijada en 100 mg a una presión de compresión de unos 7,5 kN para obtener comprimidos no recubiertos (que contienen mirogabalina en una cantidad del 2,5% en peso con respecto al comprimido no recubierto, comprimido oblongo, 8,4 x 4,4 mm).

5 **(8) Ejemplo comparativo 2**

**(Mezcla de trituración)**

Se obtuvo un polvo triturado mixto de dl- $\alpha$ -tocoferol mezclando 80,0 g de dl- $\alpha$ -tocoferol y 720,0 g de celulosa cristalina mediante el uso de un granulador de agitación de alta velocidad (VG-5L, Powrex Corp.) a una velocidad de rotación del agitador de 280 rpm y una velocidad de rotación del picador de 3000 rpm durante 5 minutos.

10 **(Mezclar/tamizar)**

El besilato de mirogabalina, el D-manitol, la carmelosa cálcica, el hidrato de ácido cítrico, el polvo triturado mezclado de dl- $\alpha$ -tocoferol y el aluminometasilicato de magnesio se pesaron en la proporción de mezcla indicada en la Tabla 1, y la mezcla resultante se mezcló mediante el uso de un mezclador de tipo V (5 L) durante 10 minutos a una velocidad de rotación de 34 rpm.

15 El resultante se tamizó mediante el uso de un Comil (QC-194S,  $\phi$ 1.143, QUADRO) a 600 rpm para obtener un polvo tamizado.

Posteriormente, se pesó estearato de magnesio en la proporción de mezcla indicada en la Tabla 1 para añadirlo al polvo tamizado, y el resultante se mezcló mediante el uso de un mezclador de tipo V (5 L) durante 7 minutos a una velocidad de rotación de 34 rpm.

20 **(Compresión)**

El resultante se moldeó mediante el uso de una prensa para comprimidos (Virgo, Kikusui Seisakusho Ltd.) con la masa del comprimido fijada en 200 mg a una presión de compresión de unos 10 kN para obtener comprimidos no recubiertos (que contienen mirogabalina en una cantidad del 2,5% en peso con respecto al comprimido no recubierto, comprimido oblongo, 10,6 x 5,6 mm).

Tabla 1

Ingredientes	Composición (% en peso/comprimido no recubierto)									
	Ejemplo 1	Ejemplo 2	Ejemplo 3	Ejemplo 4	Ejemplo 5	Ejemplo 6	Ejemplo comparativo 1	Ejemplo comparativo 2		
Besilato de mirogabalina (en términos de mirogabalina)	4,39 (2,5)	4,39 (2,5)	4,39 (2,5)	8,78 (5)	-	-	4,39 (2,5)	4,39 (2,5)		
D-manitol (Parateck M100, Merck, Mannogem EZ, SPI Pharma)	80,61	79,11	82,11	76,92	85,7	85,7	80,61	79,11		
Carmelosa cálcica (E.C.G-505, Gotoku Chemical Co., Ltd.)	10	10	10	10	10	10	10	10		
dl- $\alpha$ -Tocoferol (Mitsubishi Chemical Foods Corp.)	1,5	0,19	1,5	0,1	0,1	0,1	1,5	0,19		
Celulosa cristalina (Ceolus UF-702, Asahi Kasei Corp.)	-	1,7	-	0,9	0,9	0,9	-	1,7		
Hidrato de ácido cítrico (Merck)	1,5	2,81	-	1,5 <sup>1)</sup>	1,5	1,5 <sup>2)</sup>	1,5	2,81		
Aluminometasilicato de magnesio (Neusilin UFL2, US2, Fuji Chemical Industries, Co., Ltd.)	-	0,3	-	0,3	0,3	0,3	-	0,3		
Estearato de magnesio (general, Taihei Chemicals Ltd.)	2	1,5	2	1,5	1,5	1,5	2	1,5		
Total en pastilla no recubierta	100	100	100	100	100	100	100	100		
OPADRY(R)	5	5	5	3,67	3,67	3,67	-	-		
Total	105	105	105	103,67	103,67	103,67	100	100		

1) producto tamizado con malla 2002) producto pulverizado con molino de impacto fino

**(9) Procedimiento de evaluación y resultados**

Los comprimidos de cada uno de los Ejemplos 1 a 6 y de los Ejemplos comparativos 1 y 2 se almacenaron en condiciones abiertas de 25°C/75% HR/1 día y, a continuación, se comprobó visualmente su aspecto para contar el número de comprimidos, de cada 100 comprimidos, que habían cambiado de aspecto.

5 Los resultados se muestran en la Tabla 2.

Cuando los comprimidos se produjeron sin tratar el hidrato de ácido cítrico (Ejemplos 1 y 2), se encontraron finos hoyuelos de un tamaño aproximado de 100 a 300 µm en la superficie de los comprimidos tras su almacenamiento en condiciones abiertas de 25°C/75% HR/1 día.

10 Por otra parte, cuando se empleó el mismo procedimiento de producción pero la formulación no contenía hidrato de ácido cítrico, el aspecto no cambió tras el almacenamiento en condiciones abiertas (Ejemplo 3). Además, incluso cuando se emplearon los mismos procedimientos de producción que los de los Ejemplos 1 y 2, el aspecto no cambió si los comprimidos no estaban recubiertos (Ejemplos comparativos 1 y 2).

15 En base a estos resultados, se presumió que los finos hoyuelos que se forman durante el almacenamiento a alta humedad son un fenómeno peculiar de los comprimidos recubiertos con película, y se derivan del anhídrido de ácido cítrico o del hidrato de ácido cítrico (hidrato de ácido cítrico, en particular).

Cuando se realizó adicionalmente la premezcla de hidrato de ácido cítrico y se aumentó la intensidad de tamizado de un polvo mezclado utilizando un Comil para aumentar la dispersabilidad del hidrato de ácido cítrico en el polvo mezclado (Ejemplo 5), no se exhibió un efecto de supresión del cambio de apariencia.

20 Por otra parte, cuando el hidrato de ácido cítrico se tamizó (Ejemplo 4) o pulverizó (Ejemplo 6), el efecto de supresión del cambio de aspecto se exhibió notablemente. En comparación entre los Ejemplos 5 y 6, el cambio de aspecto se suprimió notablemente sólo cuando el hidrato de ácido cítrico se pulverizó, aunque los procedimientos de producción fueran los mismos. En base a estos resultados, se reveló que el cambio de aspecto causado durante el almacenamiento a alta humedad puede suprimirse eliminando las partículas gruesas de hidrato de ácido cítrico por medio de tamizado, pulverización o similares.

	Ejemplo 1	Ejemplo 2	Ejemplo 3	Ejemplo 4	Ejemplo 5	Ejemplo 6	Ejemplo comparativo 1	Ejemplo comparativo 2
Hidrato de ácido cítrico (% en peso)	1,5	2,81	0	1,5	1,5	1,5	1,5	2,81
Tratamiento con ácido cítrico en la producción	-	-	Sin ácido cítrico	Tamizado	Mejora de la dispersabilidad ad	Pulverizado y dispersabilidad ad mejorada	(Comprimido no recubierto)	(Comprimido no recubierto)
Número de comprimidos con cambio de aspecto en condiciones abiertas de 25°C/75% HR/1 día (/100 comprimidos)	32	30	0	0	46	2	0	0

**(Ejemplos 4, y 7 a 9) Influencia de la distribución del tamaño de partícula del hidrato de ácido cítrico en el efecto de supresión del cambio de aspecto**

**(1) Ejemplo 7**

**(Mezcla de trituración)**

5 Se obtuvo un polvo triturado mixto de dl- $\alpha$ -tocoferol mezclando 80,0 g de dl- $\alpha$ -tocoferol y 720,0 g de celulosa cristalina mediante el uso de un granulador de agitación de alta velocidad (VG-5L, Powrex Corp.) a una velocidad de rotación del agitador de 280 rpm y una velocidad de rotación del picador de 3000 rpm durante 25 minutos.

**(Tamizar el hidrato de ácido cítrico)**

10 El hidrato de ácido cítrico se tamizó manualmente a través de una malla 140 (con una abertura de 106  $\mu$ m) para obtener un polvo tamizado de hidrato de ácido cítrico.

**(Mezclar/tamizar)**

15 El D-manitol, la carmelosa cálcica, el polvo tamizado de hidrato de ácido cítrico, el polvo triturado mezclado de dl- $\alpha$ -tocoferol y el aluminometasilicato de magnesio se pesaron en la proporción de mezcla indicada en la Tabla 4, y la mezcla resultante se mezcló mediante el uso de un mezclador de tipo V (2 L) durante 10 minutos a una velocidad de rotación de 39 rpm.

El resultante se tamizó mediante el uso de un Comil (U-5,  $\phi$ 1.143, QUADRO) a 1560 rpm para obtener un polvo tamizado.

20 Posteriormente, se pesó estearato de magnesio en la proporción de mezcla indicada en la Tabla 4 para añadirlo al polvo tamizado, y el resultante se mezcló mediante el uso de un mezclador de tipo V (2 L) durante 7 minutos a una velocidad de rotación de 39 rpm.

**(Compresión)**

El resultante se moldeó mediante el uso de una prensa para comprimidos (Vela 2, Kikusui Seisakusho Ltd.) con la masa del comprimido fijada en 300 mg a una presión de compresión de unos 15 kN para obtener comprimidos sin revestimiento (comprimido oblongo, 12,1 x 6,4 mm).

25 **(Revestimiento)**

Se utilizó un agitador (MAZELA Z, Tokyo Rikakikai Co., Ltd.) para dispersar OPADRY (R) en agua purificada (12,5 p/p%) y obtener un líquido de revestimiento.

30 Los comprimidos no recubiertos se recubrieron con una máquina de revestimiento (Hicoater FZ 20, Freund Corp.) a una temperatura del aire de carga de 70°C, un caudal de aire de carga de 0,5 m<sup>3</sup>/min, una tasa de pulverización de unos 2 g/min, una velocidad de rotación del plato de 20 rpm y un punto final de secado de los gases de escape de unos 54°C para obtener comprimidos recubiertos.

**(2) Ejemplos 8 y 9**

En los Ejemplos 8 y 9, se emplearon los ingredientes respectivos y sus contenidos mostrados en la Tabla 4 en el procedimiento de preparación del Ejemplo 7 para preparar comprimidos recubiertos.

35 Sin embargo, el hidrato de ácido cítrico se tamizó en las condiciones indicadas en el cuadro 3.

Tabla 3

	Malla utilizada
Ejemplo 8	Malla 100 (con una abertura de 150 $\mu$ m)
Ejemplo 9	Malla 80 (con una abertura de 180 $\mu$ m)

Tabla 4

	Composición (% en peso/comprimido no recubierto)			
Ingredientes	Ejemplo 4	Ejemplo 7	Ejemplo 8	Ejemplo 9

## ES 3 025 936 T3

Besilato de mirogabalina (en términos de mirogabalina)	8,78 (5).	-	-	-
D-manitol (Parateck M100, Merck, Mannogem EZ, SPI Pharma)	76,92	85,70	85,70	85,70
Carmelosa cálcica (E.C.G-505, Gotoku Chemical Co., Ltd.)	10	10	10	10
dl- $\alpha$ -Tocoferol (Mitsubishi Chemical Foods Corp.)	0,1	0,1	0,1	0,1
Celulosa cristalina (Ceolus UF-702, Asahi Kasei Corp.)	0,9	0,9	0,9	0,9
Hidrato de ácido cítrico (Merck)	1,5 <sup>3)</sup>	1,5 <sup>4)</sup>	1,5 <sup>5)</sup>	1,5 <sup>6)</sup>
Aluminometasilicato de magnesio (Neusilin UFL2, US2, Fuji Chemical Industries, Co., Ltd.)	0,3	0,3	0,3	0,3
Estearato de magnesio (general, Taihei Chemicals Ltd.)	1,5	1,5	1,5	1,5
Total en pastilla no recubierta	100	100	100	100
OPADRY(R)	3,67	3,67	3,67	3,67
Total	103,67	103,67	103,67	103,67
3) producto tamizado con 200 mallas 4) producto tamizado con 140 mallas 5) producto tamizado con 100 mallas 6) producto tamizado con 80 mallas				

### (3) Procedimiento de evaluación y resultados

Los comprimidos de cada uno de los Ejemplos 4 y 7 a 9 se almacenaron en condiciones abiertas de 25°C/75% HR/1 día o 1 semana y, a continuación, se comprobó visualmente su aspecto para contar el número, de cada 100 comprimidos, de comprimidos que presentaban cambios de aspecto.

- 5 La distribución granulométrica del polvo tamizado de hidrato de ácido cítrico utilizado se midió por medio de un procedimiento de difracción láser (sistema HELOS, Sympatec GmbH).

Los resultados de la evaluación del aspecto se muestran en la Tabla 5, y los resultados de la medición de la distribución del tamaño de las partículas de los polvos tamizados de hidrato de ácido cítrico utilizados se muestran en la Tabla 6.

- 10 En un preparado elaborado mediante el uso de hidrato de ácido cítrico con una distribución del tamaño de las partículas x99 inferior a 210  $\mu\text{m}$ , del que se habían eliminado las partículas gruesas, el aspecto no se modificó ni siquiera a través del almacenamiento a alta humedad (Ejemplo 4, Ejemplo 7 y Ejemplo 8).

En particular, en una preparación producida mediante el uso de hidrato de ácido cítrico que tiene una distribución de tamaño de partícula x99 de menos de 200  $\mu\text{m}$ , o que tiene una distribución de tamaño de partícula x99 de menos de 150  $\mu\text{m}$ , se obtuvieron resultados favorables (Ejemplo 4 y Ejemplo 7).

- 15 Por otra parte, en una preparación producida mediante el uso de hidrato de ácido cítrico que tenía una distribución de tamaño de partículas x99 de más de 250  $\mu\text{m}$  en la que estaban contenidas partículas gruesas, se formaron hoyuelos finos que tenían un tamaño de aproximadamente 100 a 300  $\mu\text{m}$  durante el almacenamiento a alta humedad (Ejemplo 9).

- 20 A partir de estos resultados, se reveló que el cambio de aspecto provocado durante el almacenamiento a alta humedad se deriva del tamaño de las partículas gruesas del hidrato de ácido cítrico.

Además, se reveló que el cambio de aspecto causado durante el almacenamiento a alta humedad puede suprimirse eliminando las partículas gruesas de hidrato de ácido cítrico que tengan un tamaño equivalente o superior al tamaño de los hoyuelos finos.

Tabla 5

	Ejemplo 4	Ejemplo 7	Ejemplo 8	Ejemplo 9
Número de comprimidos con cambio de aspecto en condiciones abiertas de 25°C/75% HR/1 día (/100 comprimidos)	0	0	0	24

## ES 3 025 936 T3

Número de comprimidos con cambio de aspecto en condiciones abiertas de 25°C/75% HR/1 semana (/100 comprimidos)	0	0	1	-
Número de comprimidos con cambio de aspecto en condiciones abiertas de 25°C/75% HR/6 meses (/100 comprimidos)	0	0	-	-

Tabla 6

	Ejemplo 4	Ejemplo 7	Ejemplo 8	Ejemplo 9	Sin tratar
Distribución granulométrica x50 (µm)	24,2	25,1	26,2	28,4	31,3
Distribución granulométrica x90 (µm)	67,8	73,3	100,1	116,2	127,8
Distribución granulométrica x99 (µm)	112,6	125,6	207,1	271,4	320,7

### **(Ejemplos de referencia 1 a 7) Examen del efecto estabilizador en función de las cantidades de mezcla de α-tocoferol e hidrato de ácido cítrico**

#### **(1) Ejemplo de referencia 1**

##### **5 (Mezcla de trituración)**

Se obtuvo un polvo triturado mixto de dl-α-tocoferol mezclando 80,0 g de dl-α-tocoferol y 720,0 g de celulosa cristalina mediante el uso de un granulador de agitación de alta velocidad (VG-5L, Powrex Corp.) a una velocidad de rotación del agitador de 280 rpm y una velocidad de rotación del picador de 3000 rpm durante 5 minutos.

##### **(Mezclar/tamizar)**

10 El besilato de mirogabalina, el D-manitol, la carmelosa cálcica, el hidrato de ácido cítrico, el polvo triturado mezclado de dl-α-tocoferol y el aluminometasilicato de magnesio se pesaron en la proporción de mezcla indicada en la Tabla 7, y la mezcla resultante se mezcló mediante el uso de un mezclador de tipo V (5 L) durante 10 minutos a una velocidad de rotación de 34 rpm.

15 El resultante se tamizó mediante el uso de un Comil (U-5, φ1.143, QUADRO) a 1560 rpm para obtener un polvo tamizado.

Posteriormente, se pesó estearato de magnesio en la proporción de mezcla indicada en la Tabla 7 para añadirlo al polvo tamizado, y el resultante se mezcló mediante el uso de un mezclador de tipo V (5 L) durante 7 minutos a una velocidad de rotación de 34 rpm.

##### **(Compresión)**

20 El resultante se moldeó mediante el uso de una prensa para comprimidos (Vela 5, Kikusui Seisakusho Ltd.) con la masa del comprimido fijada en 100 mg a una presión de compresión de unos 9 kN para obtener comprimidos no recubiertos (que contienen mirogabalina en una cantidad del 2,5% en peso con respecto al comprimido no recubierto, comprimido oblongo, 8,4 x 4,4 mm).

##### **(Revestimiento)**

25 Se utilizó un agitador (MAZELA Z, Tokyo Rikakikai Co., Ltd.) para dispersar OPADRY (R) en agua purificada (12,5 p/p%) y obtener un líquido de revestimiento.

30 Los comprimidos no recubiertos se recubrieron mediante el uso de una máquina de revestimiento (Hicoater LABO 30, Freund Corp.) a una temperatura del aire de carga de 70°C, un caudal de aire de carga de 0,8 m<sup>3</sup>/min, una tasa de pulverización de unos 8 g/min, una velocidad de rotación del plato de 20 rpm y un punto final de secado de los gases de escape de unos 60°C para obtener comprimidos recubiertos.

#### **(2) Ejemplo de referencia 2 a 5**

##### **(Mezcla de trituración)**

35 Se obtuvo un polvo triturado mixto de dl-α-tocoferol mezclando 80,0 g de dl-α-tocoferol y 720,0 g de celulosa cristalina mediante el uso de un granulador de agitación de alta velocidad (VG-5L, Powrex Corp.) a una velocidad de rotación del agitador de 280 rpm y una velocidad de rotación del picador de 3000 rpm durante 5 minutos.

##### **(Mezclar/tamizar)**

## ES 3 025 936 T3

El besilato de mirogabalina, el D-manitol, la carmelosa cálcica, la carmelosa, el hidrato de ácido cítrico, el aluminometasilicato de magnesio y el polvo triturado mezclado de dl- $\alpha$ -tocoferol se pesaron en la proporción de mezcla indicada en la Tabla 7, y la mezcla resultante se mezcló utilizando un mezclador de tipo V (5 L) durante 10 minutos a una velocidad de rotación de 34 rpm.

- 5 El resultante se tamizó mediante el uso de un Comil (QC-194S,  $\phi$ 1.143, QUADRO) a 600 rpm para obtener un polvo tamizado.

Posteriormente, se pesó estearato de magnesio en la proporción de mezcla indicada en la Tabla 7 para añadirlo al polvo tamizado, y el resultante se mezcló mediante el uso de un mezclador de tipo V (5 L) durante 7 minutos a una velocidad de rotación de 34 rpm.

### 10 (Compresión)

El resultante se moldeó mediante el uso de una prensa para comprimidos (Virgo, Kikusui Seisakusho Ltd.) con la masa del comprimido fijada en 200 mg a una presión de compresión de unos 10 kN para obtener comprimidos no recubiertos (que contienen mirogabalina en una cantidad del 2,5% en peso con respecto al comprimido no recubierto, comprimido oblongo, 10,6 x 5,6 mm).

### 15 (Revestimiento)

Se utilizó un agitador (MAZELA Z, Tokyo Rikakikai Co., Ltd.) para dispersar OPADRY (R) en agua purificada (12,5 p/p%) y obtener un líquido de revestimiento.

- 20 Los comprimidos no recubiertos se recubrieron utilizando una máquina de revestimiento (Hicoater LABO 30, Freund Corp.) a una temperatura del aire de carga de 70°C, un caudal de aire de carga de 0,8 m<sup>3</sup>/min, una tasa de pulverización de unos 8 g/min, una velocidad de rotación del plato de 20 rpm y un punto final de secado de los gases de escape de unos 60°C para obtener un comprimido recubierto.

### (3) Ejemplo de referencia 6

#### (Mezcla de trituración)

- 25 Se obtuvo un polvo triturado mixto de dl- $\alpha$ -tocoferol mezclando 80,0 g de dl- $\alpha$ -tocoferol y 720,0 g de celulosa cristalina mediante el uso de un granulador de agitación de alta velocidad (VG-5L, Powrex Corp.) a una velocidad de rotación del agitador de 280 rpm y una velocidad de rotación del picador de 3000 rpm durante 25 minutos.

#### (Mezclar/tamizar)

- 30 El besilato de mirogabalina, el D-manitol, la carmelosa cálcica, el hidrato de ácido cítrico, el polvo triturado mezclado de dl- $\alpha$ -tocoferol y el aluminometasilicato de magnesio se pesaron en la proporción de mezcla indicada en la Tabla 7, y la mezcla resultante se mezcló mediante el uso de un mezclador de tipo V (2 L) durante 10 minutos a una velocidad de rotación de 39 rpm.

El resultante se tamizó mediante el uso de un Comil (U-5,  $\phi$ 1.143, QUADRO) a 1560 rpm para obtener un polvo tamizado.

- 35 Posteriormente, se pesó estearato de magnesio en la proporción de mezcla indicada en la Tabla 7 para añadirlo al polvo tamizado, y el resultante se mezcló mediante el uso de un mezclador de tipo V (2 L) durante 7 minutos a una velocidad de rotación de 39 rpm.

### (Compresión)

- 40 El resultante se moldeó mediante el uso de una prensa para comprimidos (Vela 2, Kikusui Seisakusho Ltd.) con la masa del comprimido fijada en 100 mg a una presión de compresión de unos 9 kN para obtener comprimidos no recubiertos (que contienen mirogabalina en una cantidad del 2,5% en peso con respecto al comprimido no recubierto, comprimido redondo, 6,5 mm).

### (Revestimiento)

Se utilizó un agitador (MAZELA Z, Tokyo Rikakikai Co., Ltd.) para dispersar OPADRY (R) en agua purificada (12,5 p/p%) y obtener un líquido de revestimiento.

- 45 Los comprimidos no recubiertos se recubrieron mediante el uso de una máquina de revestimiento (Hicoater FZ 20, Freund Corp.) a una temperatura del aire de carga de 70°C, un caudal de aire de carga de 0,5 m<sup>3</sup>/min, una tasa de pulverización de unos 2 g/min, una velocidad de rotación del plato de 20 rpm y un punto final de secado de los gases de escape de unos 54°C para obtener comprimidos recubiertos.

### (4) Ejemplo de referencia 7

**(Mezcla de trituración)**

Se obtuvo un polvo triturado mezclado de dl- $\alpha$ -tocoferol mezclando 120,0 g de dl- $\alpha$ -tocoferol y 680,0 g de celulosa cristalina utilizando un granulador de agitación de alta velocidad (VG-5L, Powrex Corp.) a una velocidad de rotación del agitador de 280 rpm y una velocidad de rotación del picador de 3000 rpm durante 25 minutos, y mezclando 16,23 g del polvo mezclado así obtenido y 33,77 g de celulosa cristalina en un mortero durante 5 minutos.

**(Mezclar/tamizar)**

El besilato de mirogabalina, el D-manitol, la carmelosa cálcica, el hidrato de ácido cítrico, el polvo triturado mezclado de dl- $\alpha$ -tocoferol y el aluminometasilicato de magnesio se pesaron en la proporción de mezcla indicada en la Tabla 7, y la mezcla resultante se mezcló mediante el uso de un mezclador de tipo V (5 L) durante 10 minutos a una velocidad de rotación de 34 rpm.

El resultante se tamizó mediante el uso de un Comil (U-5,  $\phi$ 1.143, QUADRO) a 1560 rpm para obtener un polvo tamizado.

Posteriormente, se pesó estearato de magnesio en la proporción de mezcla indicada en la Tabla 7 para añadirlo al polvo tamizado, y el resultante se mezcló mediante el uso de un mezclador de tipo V (5 L) durante 7 minutos a una velocidad de rotación de 34 rpm.

**(Compresión)**

El resultante se moldeó mediante el uso de una prensa para comprimidos (Vela 2, Kikusui Seisakusho Ltd.) con la masa del comprimido fijada en 100 mg a una presión de compresión de unos 9 kN para obtener comprimidos no recubiertos (que contienen mirogabalina en una cantidad del 2,5% en peso con respecto al comprimido no recubierto, comprimido redondo, 6,5 mm).

**(Revestimiento)**

Se utilizó un agitador (MAZELA Z, Tokyo Rikakikai Co., Ltd.) para dispersar OPADRY (R) en agua purificada (12,5 p/p%) y obtener un líquido de revestimiento.

Los comprimidos no recubiertos se recubrieron mediante el uso de una máquina de revestimiento (Dria Coater 300, Powrex Corp.) a una temperatura del aire de carga de 70°C, un caudal de aire de carga de 1,2 m<sup>3</sup>/min, una tasa de pulverización de unos 7 g/min, una velocidad de rotación del plato de 20 rpm, y un punto final de secado de los gases de escape de unos 60°C para obtener comprimidos recubiertos.

Tabla 7

Ingredientes	Composición (% en peso/comprimido no recubierto)						
	Ejemplo de referencia 1	Ejemplo de referencia 2	Ejemplo de referencia 3	Ejemplo de referencia 4	Ejemplo de referencia 5	Ejemplo de referencia 6	Ejemplo de referencia 7
Besilato de mirogabalina (en términos de mirogabalina)	4,39 (2,5).	4,39 (2,5).	4,39 (2,5).	4,39 (2,5).	4,39 (2,5).	4,39 (2,5).	4,39 (2,5).
D-manitol (Parateck M100, Merck, Mannogem EZ, SPI Pharma)	81,31	77,83	76,61	79,11	76,61	81,31	80,69
Carmelosa cálcica (E.C.G-505, Gotoku Chemical Co., Ltd.)	10	10	10	10	10	10	10
dl- $\alpha$ -Tocoferol (Mitsubishi Chemical Foods Corp.)	0,1	0,3	0,1	0,2	0,5	0,005	0,075
Hidrato de ácido cítrico (Merck)	1,5	1,9	2,9	2,8	2,5	1,5	1,125

## ES 3 025 936 T3

Celulosa cristalina (Ceolus UF-702, Asahi Kasei Corp.)	0,9	2,5	1,2	1,7	4,5	0,995	0,925
Carmelosa (NS-300, Gotoku Chemical Co., Ltd.)	-	1,47	3,0	-	-	-	-
Aluminometasilicato de magnesio (Neusilin UFL2, US2, Fuji Chemical Industries, Co., Ltd.)	0,3	0,15	0,3	0,3	-	0,3	0,3
Estearato de magnesio (general, Taihei Chemicals Ltd.)	1,5	1,5	1,5	1,5	1,5	1,5	1,5
Total en pastilla no recubierta	100	100	100	100	100	100	100
OPADRY (R)	5	5	5	5	5	5	5
Total	105	105	105	105	105	105	105

### (5) Procedimiento de evaluación y resultados

Después de dejar los comprimidos de los Ejemplos de Referencia 1 a 7 en condiciones abiertas de 25°C/75% HR/12 semanas, se midieron los principales productos de descomposición mediante UHPLC (1290 Infinity, Agilent) en las siguientes condiciones de análisis. Se observa que las condiciones abiertas de 25°C/75% HR/3 meses se emplearon sólo para el Ejemplo de Referencia 6 para obtener un resultado.

#### (Condiciones de análisis para UHPLC)

Longitud de onda de medición: 215 nm

Columna: Sunsell C18 (2,1 mm ID x 100 mm, 2,6 µm, Chromanik Technologies Inc.)

Columna de guardia: Security Guard ULTRA C18 (2,1 mm ID, Phenomenex Inc.)

Columna de limpieza: Ghost Trap DS (7,6 mm ID x 30 mm, Shimadzu Corporation)

Temperatura de la columna: 45 °C

Fase móvil A: Tampón fosfato ácido diamónico 0,01 mol/L (pH 6,2)

Fase móvil B: mezcla de metanol/acetoneitrilo/0,01 mol/L de tampón hidrógeno fosfato diamónico (pH 6,2) (9:3:4)

Tiempo de análisis: 35 min

Cantidad de inyección: 3 µl

Temperatura del enfriador de muestra: temperatura constante alrededor de 6 °C

#### (Tiempo de retención relativo de los productos de descomposición A y B con respecto a la mirogabalina)

Producto de descomposición A: valor máximo en torno al 0,3

Producto de descomposición B: 2,0 a 2,1

Los resultados se muestran en la Tabla 8 (cantidades de producto de descomposición A y producto de descomposición B, %). Como resultado, cuando se mezclaban conjuntamente de 0,005 a 0,5% en peso de dl-α-tocoferol y de 1,125 a 2,9% en peso de hidrato de ácido cítrico, las cantidades de producción de estos productos de descomposición podían suprimirse hasta un valor igual o inferior a un valor de referencia "0,2%, es decir, un valor umbral para requerir la determinación de la estructura de una impureza" (0.15 o más y menos de 0,25) descrito en "Shin-yukoseibun ganyu iyakuhin no uchi seizai no fujunbutsu ni kansuru gaidorain no kaitei nitsuite (Revisión de las directrices sobre impurezas en productos farmacéuticos que contienen nuevos principios activos) (Notificación PMSB/ELD nº 0624001, de 24 de junio de 2003)".

Tabla 8

	Ejemplo de referencia 1	Ejemplo de referencia 2	Ejemplo de referencia 3	Ejemplo de referencia 4	Ejemplo de referencia 5	Ejemplo de referencia 6	Ejemplo de referencia 7

### ES 3 025 936 T3

dl- $\alpha$ -Tocoferol (% en peso)	0,1	0,3	0,1	0,2	0,5	0,005	0,075
Hidrato de ácido cítrico (% en peso)	1,5	1,9	2,9	2,8	2,5	1,5	1,125
Producto de descomposición A (%) obtenido en condiciones abiertas de 25°C/75% HR/12 semanas	<0.05	0,06	0,07	0,07	0,10	0,05	0,08
Producto de descomposición B (%) obtenido en condiciones abiertas de 25°C/75% HR/12 semanas	0,18	0,17	0,12	0,12	0,17	0,22	0,21

REIVINDICACIONES

- 5 1. Un comprimido recubierto obtenido por revestimiento con película de un comprimido no recubierto que contiene anhídrido de ácido cítrico con una distribución granulométrica x99 inferior a 210 µm o hidrato de ácido cítrico con una distribución granulométrica x99 inferior a 210 µm, y α-tocoferol, en el que el tamaño de las partículas se mide por difracción láser.
- 10 2. Un comprimido recubierto obtenido por revestimiento con película de comprimidos no recubiertos que comprende:
  - mirogabalina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, anhídrido de ácido cítrico con una distribución granulométrica x99 inferior a 210 µm o hidrato de ácido cítrico con una distribución granulométrica x99 inferior a 210 µm, en la que el tamaño de las partículas se mide por difracción láser, y α-tocoferol.
- 15 3. El comprimido recubierto con película de acuerdo con la reivindicación 2, en el que la mirogabalina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma es besilato de mirogabalina.
- 20 4. El comprimido recubierto con película de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en el que el contenido del anhídrido de ácido cítrico que tiene una distribución de tamaño de partícula x99 inferior a 210 µm o el hidrato de ácido cítrico que tiene una distribución de tamaño de partícula x99 inferior a 210 µm es, en términos de hidrato de ácido cítrico, del 1,0 al 5,0% en peso basado en el 100% en peso del comprimido no recubierto.
- 25 5. El comprimido recubierto con película de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en el que el contenido del anhídrido de ácido cítrico que tiene una distribución de tamaño de partícula x99 inferior a 210 µm o el hidrato de ácido cítrico que tiene una distribución de tamaño de partícula x99 inferior a 210 µm es, en términos de hidrato de ácido cítrico, del 1,125 al 2,9% en peso basado en el 100% en peso del comprimido no recubierto.
- 30 6. El comprimido recubierto con película de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en el que la distribución del tamaño de partícula x99 del anhídrido de ácido cítrico o del hidrato de ácido cítrico es inferior a 150 µm.
- 35 7. El comprimido recubierto con película de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en el que el contenido de α-tocoferol es de 0,005 a 1,0% en peso basado en el 100% en peso del comprimido no recubierto.
- 40 8. El comprimido recubierto con película de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en el que el contenido de α-tocoferol es de 0,005 a 0,5% en peso basado en el 100% en peso del comprimido no recubierto.
9. El comprimido recubierto con película de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 3 a 7, en el que el contenido de besilato de mirogabalina es, en términos de mirogabalina, del 1,0 al 5,0% en peso basado en el 100% en peso del comprimido no recubierto.
10. El comprimido recubierto con película de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, comprende además 75 a 85% en peso de D-manitol que tiene un tamaño medio de partícula de 120 µm o menos basado en 100% en peso del comprimido no recubierto.
11. El comprimido recubierto con película de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, que comprende además de 5 a 15% en peso de carmelosa cálcica basado en el 100% en peso del comprimido no recubierto.
12. Un procedimiento para producir un comprimido recubierto con película obtenido recubriendo con película un comprimido no recubierto que comprende mirogabalina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, el procedimiento comprende:
  - (i) una etapa de producción de un comprimido no recubierto que comprende mirogabalina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, anhídrido de ácido cítrico con una distribución del tamaño de las partículas x99 inferior a 210 µm o hidrato de ácido cítrico con una distribución del tamaño de las partículas x99 inferior a 210 µm, y α-tocoferol, en la que el tamaño de las partículas se mide por difracción láser; y
  - (ii) una etapa de revestimiento pelicular del comprimido no recubierto obtenido en (i).