

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 633 088**

51 Int. Cl.:

A61K 31/198	(2006.01)
A61K 9/20	(2006.01)
A61K 47/10	(2007.01)
A61K 47/26	(2006.01)
A61K 47/32	(2006.01)
A61K 47/36	(2006.01)
A61K 47/38	(2006.01)
A61P 9/00	(2006.01)
A61P 25/16	(2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **17.05.2006 PCT/JP2006/309801**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **23.11.2006 WO06123678**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **17.05.2006 E 06746504 (7)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **19.04.2017 EP 1886678**

54 Título: **Comprimido estable que contiene droxidopa**

30 Prioridad:

18.05.2005 JP 2005145831

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

19.09.2017

73 Titular/es:

**SUMITOMO DAINIPPON PHARMA CO., LTD.
(100.0%)
6-8, Dosho-machi 2-chome, Chuo-ku,
Osaka-shi, Osaka 541-8524, JP**

72 Inventor/es:

**OCHIAI, YASUSHI;
ARIYAMA, TERUKO y
KOBAYASHI, HIROHISA**

74 Agente/Representante:

ELZABURU, S.L.P

ES 2 633 088 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

Comprimido estable que contiene droxidopa

Campo técnico

5 La presente invención se refiere a un comprimido de droxidopa, que es superior en la estabilidad de conservación y fácil administrabilidad.

Técnica anterior

10 Droxidopa es un agente farmacéutico utilizado principalmente para mejorar la marcha congelada y mareos ortostáticos en pacientes con síndrome de Parkinson, así como para tratar la hipotensión ortostática en pacientes en diálisis. La producción de comprimidos de droxidopa ha sido difícil ya que se colorea cuando se mezcla con diversos aditivos tales como excipientes, aglutinantes y similares, y en condiciones de humedad. Por lo tanto, como preparación de droxidopa, sólo las cápsulas secas y los gránulos finos obtenidos por granulación con un disolvente orgánico sin usar agua están actualmente comercialmente disponibles y se prescriben cápsulas para la mayoría de los pacientes.

15 De acuerdo con los resultados de una encuesta sobre una forma de dosificación fácil de tomar para los pacientes (búsqueda de fácil administrabilidad), la forma de dosificación más fácil de tomar es el comprimido, y se sabe que muchos pacientes se sienten incómodos con las cápsulas porque se les pegan a la garganta y similares. En particular, en vista de que muchos de los pacientes afectados con síndrome de Parkinson y similares, que toman droxidopa, son personas de edad avanzada, y la proporción de pacientes con disminución de la capacidad de deglución debido a la progresión de la enfermedad es alta, se ha deseado el desarrollo de un comprimido con fácil administrabilidad, en particular un comprimido fácil de tomar disgregado rápidamente en la cavidad oral, que se deshace rápidamente en la cavidad oral y no causa incomodidad, para sustituir a las cápsulas.

20 Como comprimido que contiene droxidopa, que se disgrega rápidamente en la cavidad oral, por ejemplo, la referencia de patente 1 describe un comprimido de disgregación rápida que contiene alcohol polivinílico y cita droxidopa como un componente de eficacia útil. Además, la referencia de patente 2 describe un comprimido que se disgrega rápidamente en la cavidad oral, que característicamente contiene almidón como excipiente acuoso (aglutinante), donde se cita droxidopa como un componente de eficacia.

Sin embargo, no se conoce la producción real de un comprimido que contiene droxidopa.

Referencia de patente 1: WO01/064190

Referencia de patente 2: WO00/47233

30 Referencia no de patente 1: *Byoin Yakugaku* Vol. 11, No. 3, 284 - 292 (1985)

Descripción de la invención**Problemas a resolver por la invención**

El problema a resolver por la presente invención es la provisión de un comprimido de droxidopa, que es superior en la estabilidad de conservación y fácil administrabilidad.

Medios para resolver los problemas

40 Los presentes inventores han llevado a cabo estudios intensivos y han encontrado que se puede obtener un comprimido de droxidopa fisicoquímicamente estable, superior en fácil administrabilidad, utilizando un excipiente y un aglutinante particulares y administrar el contenido de agua, lo que dio como resultado la finalización de la presente invención. En otras palabras, han logrado obtener un comprimido de droxidopa estable, libre de colorantes y capaz de mantener la calidad durante mucho tiempo.

Por consiguiente, la presente invención se refiere a

[1] Un comprimido que se disgrega rápidamente en la cavidad oral, que comprende droxidopa como ingrediente activo, y que comprende los siguientes (1) y (2), en donde el contenido de droxidopa es 20-80% en peso con respecto al peso total del comprimido:

45 (1) manitol como excipiente,

(2) un disgregante que comprende almidón de maíz o almidón derivado de maíz parcialmente pregelatinizado,

y que comprende además almidón derivado de maíz como aglutinante, en el que el comprimido no contiene un aglutinante distinto del almidón derivado de maíz y el comprimido no contiene polivinilpirrolidona,

hidroxipropilmetilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, agar o gelatina.

[2] El comprimido de [1], en donde el almidón derivado de maíz es almidón procesado derivado de maíz.

[3] El comprimido de [2], en donde el almidón procesado derivado de maíz es un almidón de maíz parcial o totalmente pregelatinizado.

5 [4] El comprimido de uno cualquiera de [1] a [3], en donde el almidón derivado de maíz está contenido en una proporción de 0,3 a 5% del peso total.

[5] El comprimido de [4], en donde el almidón derivado de maíz está contenido en una proporción de 0,5 - 3% del peso total.

10 [6] El comprimido de cualquiera de [1] a [5], en donde la relación en peso de excipiente:peso total de almidón derivado de maíz es 5:5 - 9,5:0,5.

[7] El comprimido de una cualquiera de las reivindicaciones [1] a [6], en donde la droxidopa tiene un tamaño medio de partícula de 20 µm o superior.

Efecto de la invención

15 De acuerdo con la presente invención, ahora es posible producir un comprimido de droxidopa libre de coloración y capaz de mantener la calidad durante mucho tiempo. El comprimido de droxidopa de acuerdo con la presente invención no requiere ninguna instalación de producción especial y puede ser producido con facilidad en una instalación convencional, y tiene una dureza adecuada que evita la rotura durante un proceso de distribución. Además, el comprimido de la presente invención es fácil de manejar y tiene un tamaño adecuado para una fácil administrabilidad. Además, el comprimido de la presente invención es un comprimido de disgregación rápida en la
20 cavidad intraoral que se disgrega rápidamente en la cavidad oral, permitiendo así el mejoramiento del cumplimiento de los ancianos con disminución de la capacidad de deglución.

Mejor modo de llevar la invención

25 El manitol a utilizar en la presente invención no está particularmente limitado, y puede usarse manitol como se describe en la "Farmacopea Japonesa" o "Excipientes Farmacéuticos Japoneses", que es usado generalmente por los expertos en la técnica. Para la producción mediante el método de compresión directa, se utilizan preferentemente aquellos especialmente mejorados para su uso para la formación directa de comprimidos.

30 Aunque el tamaño medio de partícula de este excipiente no está particularmente limitado, es preferiblemente 10 - 500 µm, más preferiblemente 20 - 200 µm, aún más preferiblemente 20 - 100 µm. El método de medición del tamaño de partícula es, por ejemplo, un método que incluye el uso de un aparato de medición de distribución de tamaño de partícula por dispersión y difracción láser para la medición de un tamaño de partícula de un orden micrométrico o un método que incluye el uso de un aparato de medición de distribución de tamaño de partícula por dispersión de luz
dinámica para la medición de un tamaño de partícula de un orden nanométrico.

35 Cuando sea necesario, se utiliza un producto pulverizado según sea apropiado para conseguir un tamaño de partícula deseado. El método de pulverización es, por ejemplo, un método que incluye el uso de un pulverizador de corriente o un pulverizador de martillo.

40 En la presente invención, "almidón de maíz" no está particularmente limitado, siempre que se use generalmente como producto farmacéutico, e incluye cualquier almidón de maíz natural. Se obtiene preferiblemente de una clase no polinosa, y de modo particularmente preferido se obtiene a partir de maíz blanco como material de partida. Aunque el tamaño de partícula medio no está particularmente limitado, preferiblemente no es mayor que 100 µm, más preferiblemente no es mayor que 50 µm.

45 En la presente memoria descriptiva, el "almidón derivado de maíz" es un concepto que incluye no sólo el "almidón de maíz" anteriormente mencionado, sino también el "almidón procesado derivado de maíz" obtenido mediante un tratamiento térmico, un tratamiento químico y similares del almidón de maíz. El almidón procesado derivado de maíz antes mencionado no está particularmente limitado, siempre que pueda usarse como producto farmacéutico y pueden mencionarse, por ejemplo, almidones procesados derivados de maíz tales como almidón soluble, almidón pregelatinizado, almidón parcialmente pregelatinizado, almidón hidroxipropilado y similares.

50 El almidón procesado derivado de maíz anteriormente mencionado es preferiblemente un almidón libre de modificación química, tal como introducción de sustituyente por una reacción química y similares. A saber, es preferible un almidón procesado obtenido por un tratamiento térmico. Específicamente, se puede usar almidón pregelatinizado o almidón parcialmente pregelatinizado. Aquí, la proporción de pregelatinación de un almidón parcial o totalmente pregelatinizado obtenido mediante un tratamiento térmico de almidón de maíz no está particularmente limitada.

Como almidón pregelatinizado o almidón parcialmente pregelatinizado antes mencionado, también se puede usar un

5 producto comercialmente disponible. Además, también se puede usar un almidón líquido viscoso obtenido por dispersión de almidón de maíz en agua y tratamiento térmico de la dispersión para permitir pregelatinación parcial o completa. En la presente memoria descriptiva, dicho almidón pregelatinizado o almidón parcialmente pregelatinizado se denomina en lo sucesivo "almidón de maíz parcial o totalmente pregelatinizado". El almidón líquido viscoso se usa preferiblemente como una solución de unión para granulación.

10 Un almidón de maíz parcial o totalmente pregelatinizado en forma líquida viscosa se puede producir por el método siguiente. Es decir, un almidón de maíz en donde se pregelatiniza todo o parte del almidón de maíz se puede obtener dispersando almidón de maíz en agua en una proporción de 0,5 - 10% y tratando térmicamente la dispersión a 60°C - 100°C durante 0,1 - 15 min. Preferiblemente, se utiliza como aglutinante un almidón de maíz parcial o totalmente pregelatinizado obtenido por tratamiento a 62 - 95°C, más preferiblemente a 65°C - 85°C, de modo particularmente preferible a 68 - 75°C, preferiblemente durante 0,5 - 10 min, más preferiblemente durante 1 - 8 min, de modo particularmente preferible durante 2 - 6 min.

15 El excipiente a utilizar en la presente invención es uno aceptable para uso como producto farmacéutico, que no influye en la estabilidad de la droxidopa. Específicamente, es manitol. Es decir, usando este excipiente, se puede producir un comprimido que contiene droxidopa, que está libre de coloración y permite la conservación durante un largo tiempo.

En el caso de un comprimido caracterizado por disgregación rápida en la cavidad oral (en adelante a veces denominado comprimido de disgregación rápida en la cavidad intraoral en la presente memoria descriptiva), el manitol es particularmente preferible desde el aspecto de la disgregación.

20 En la presente invención, el hecho de "disgregarse rápidamente en la cavidad oral" significa disgregación completa preferiblemente en los primeros 80 segundos, más preferiblemente en los primeros 60 segundos, aún más preferiblemente en los primeros 40 segundos, de modo particularmente preferible en los primeros 30 segundos, después de colocar el comprimido en la cavidad oral, aunque puede haber alguna diferencia interindividual.

25 El aglutinante que se va a usar en la presente invención es uno aceptable para su uso como producto farmacéutico, y es almidón derivado de maíz. Es decir, usando estos aglutinantes, se puede producir un comprimido que contiene droxidopa, que está libre de coloración y permite su conservación durante un largo tiempo. El aglutinante es más preferiblemente almidón procesado derivado de almidón de maíz. De estos, es preferible un almidón de maíz libre de una modificación química tal como la introducción de sustituyente por reacción química y similares, y de modo particularmente preferible se puede usar el almidón de maíz parcial o totalmente pregelatinizado mencionado, que se obtiene dispersando almidón de maíz en agua y calentando la dispersión.

30 El comprimido de la presente invención se explica en detalle a continuación.

I. Comprimido

35 La presente invención proporciona un comprimido que comprende droxidopa como ingrediente activo. El comprimido contiene de forma característica manitol como excipiente y contiene almidón derivado de maíz como aglutinante (s) adicional (es).

El comprimido de la presente invención puede producirse mediante una etapa de granulación o mediante un procedimiento de compresión directa.

40 El comprimido de la presente invención es un comprimido de droxidopa de dosis alta que contiene droxidopa como ingrediente activo en una proporción de 20 - 80% con respecto al peso total del comprimido. Específicamente, contiene droxidopa en una proporción no menor que 20% en peso, preferiblemente no menor que 40% en peso, más preferiblemente no menor que 50% en peso, del peso total del comprimido.

45 Como aglutinante preferible, se pueden mencionar almidones derivados de maíz. De estos, es más preferible un almidón de maíz libre de modificación química tal como la introducción de sustituyente por reacción química y similares, y es particularmente preferido el almidón de maíz parcial o totalmente pregelatinizado mencionado, que se obtiene dispersando almidón de maíz en agua y calentando la dispersión.

50 El comprimido de la presente invención contiene preferiblemente un excipiente en una proporción de 15% - 78% y un aglutinante en una proporción de generalmente 1% - 6%, ambos con respecto al peso total del comprimido. Específicamente, cuando el aglutinante es almidón de maíz o un almidón procesado derivado de almidón de maíz, está preferiblemente contenido en una proporción del 0,3% al 6%, más preferiblemente del 0,5 al 5%, y cuando el aglutinante es alcohol polivinílico, está preferiblemente contenido en una proporción de 0,001% - 5%, más preferiblemente 0,001 - 4%.

Dado que el comprimido de la presente invención no contiene sustancialmente un aglutinante que no sea almidón derivado de maíz o alcohol polivinílico, esto se debe a que un aglutinante distinto de almidón derivado de maíz o alcohol polivinílico influye en la estabilidad del comprimido que contiene droxidopa.

Por consiguiente, el comprimido de la presente invención no contiene sustancialmente un aglutinante tal como polivinilpirrolidona, hidroxipropilmetilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, agar, gelatina y similares. Sin embargo, estos aglutinantes pueden estar contenidos en una cantidad que no tenga una influencia adversa sobre la estabilidad (propiedad colorante) del comprimido.

5 II. Comprimido intraoral de disgregación rápida

El comprimido de la presente invención es un comprimido intraoral de disgregación rápida. Es decir, utilizando almidón de maíz como disgregante, se puede producir un comprimido intraoral de disgregación rápida que contiene droxidopa como ingrediente activo, que está libre de coloración y permite la conservación durante un largo tiempo.

10 El comprimido de la presente invención que contiene droxidopa como ingrediente activo es un comprimido intraoral de disgregación rápida, y contiene los siguientes (1) y (2):

(1) manitol como un excipiente,

(2) al menos un disgregante seleccionado de almidón de maíz y almidón derivado de maíz parcialmente pregelatinizado. Además, el comprimido intraoral de disgregación rápida de la presente invención comprende almidón derivado de maíz como aglutinante.

15 Como excipiente aquí, se utiliza manitol.

Como aglutinante, es especialmente preferible el almidón procesado derivado de maíz y un almidón de maíz libre de modificación química tal como la introducción de un sustituyente por reacción química y similares, y de modo particularmente preferible se utiliza el almidón de maíz parcial o totalmente pregelatinizado, que se obtiene dispersando almidón de maíz en agua y calentando la dispersión.

20 Es decir, el comprimido intraoral de disgregación rápida de la presente invención es de modo particularmente preferible un comprimido que contiene manitol y almidón de maíz parcial o totalmente pregelatinizado.

25 Para que el comprimido intraoral de disgregación rápida de la presente invención se deshaga rápidamente en la cavidad oral, la proporción de contenido del excipiente descrito en el (1) antes mencionado y el peso total de almidón derivado de maíz es preferiblemente 5:5 - 9,5:0,5, más preferiblemente 6:4 - 9:1. En este caso, el "peso total de almidón derivado de maíz" representa la cantidad total de almidón de maíz o almidón parcialmente pregelatinizado como disgregante y almidón derivado de maíz (que abarca almidón de maíz y almidón procesado derivado de maíz) como aglutinante.

30 Un aglutinante está contenido en una proporción generalmente de 0,001% a 5% en peso. Específicamente, el almidón derivado de almidón de maíz está preferiblemente contenido en una proporción de 0,3% - 5% en peso, más preferiblemente 0,5 - 3% en peso como aglutinante.

35 Dado que el comprimido intraoral de disgregación rápida de la presente invención no contiene un aglutinante distinto del almidón derivado de maíz, esto se debe a que un aglutinante generalmente actúa en el sentido de prevenir la disgregación rápida en la cavidad oral y un aglutinante distinto del almidón derivado de maíz o del alcohol polivinílico influye en la estabilidad del comprimido que contiene droxidopa. Por consiguiente, el comprimido de la presente invención no contiene un aglutinante tal como polivinilpirrolidona, hidroxipropilmetilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, agar, gelatina y similares.

40 El comprimido de la presente invención, a saber, los comprimidos descritos en los I y II anteriormente mencionados, puede contener, cuando sea apropiado, además de los componentes descritos, un componente auxiliar aceptable para uso como producto farmacéutico, seleccionado entre lubricantes, edulcorantes, acidulantes, saborizantes, colorantes, conservantes, antioxidantes, estabilizantes y, tensioactivos con el fin de moldear, o estabilizar, mejorar el sabor y similares.

45 Se utiliza un lubricante para producir un comprimido en la presente invención. El tipo y la cantidad del mismo no están particularmente limitados siempre que estén dentro de los intervalos aceptables para uso como producto farmacéutico. El lubricante utilizable incluye, por ejemplo, estearato de magnesio, ácido esteárico, estearato de calcio, estearil fumarato de sodio, éster de ácido graso de sacarosa, talco, aceite hidrogenado, cera de Carnauba y similares. Es deseable determinar una cantidad adecuada dentro del intervalo no influyente en la propiedad de disgregación del comprimido. La compresión con una cantidad traza de lubricante en un método de lubricación externa es efectiva. Un lubricante se añade en una proporción de aproximadamente 0,5 a 3% en peso en el método de lubricación interna. Según el método de lubricación externa, puesto que una cantidad más pequeña es suficiente para mostrar un efecto lubricante, se agrega generalmente un lubricante en una proporción de aproximadamente 0,05 - 0,5% en peso.

50 Un método para producir un comprimido en la presente invención no está particularmente limitado, y se puede usar un método ampliamente empleado por los expertos en la técnica. Es decir, se mezclan (1) droxidopa, (2) un excipiente seleccionado de manitol, y almidón derivado de maíz como aglutinante. Para la producción del

5 comprimido intraoral de disgregación rápida, se añade almidón de maíz o almidón derivado de maíz parcialmente pregelatinizado como disgregante. Además, se añade un lubricante, se mezcla con el mismo y la mezcla se moldea por compresión usando una máquina adecuada de formación de comprimidos, tal como una máquina rotatoria de formación de comprimidos, una única máquina de comprimidos, una máquina de prensado hidráulico que utiliza aceite y similares, por lo que pueden obtenerse comprimidos. También es posible realizar el procesamiento de comprimidos sin añadir un lubricante a la mezcla mediante un método de lubricación externa.

Cuando sea necesario, la mezcla se puede granular y luego moldear por compresión.

Dado que la tendencia a la coloración de la droxidopa se acelera por la presencia de agua, el contenido de agua del comprimido en la presente invención es preferiblemente lo más pequeño posible.

10 Específicamente, el contenido de agua del comprimido es preferiblemente no mayor que 1% en peso, más preferiblemente no mayor que 0,8% en peso, aún más preferiblemente no mayor que 0,6% en peso, particularmente preferiblemente no mayor que 0,4% en peso.

Por consiguiente, está también dentro del alcance de la presente invención un método de producción del comprimido de la presente invención, que comprende las siguientes etapas (1) - (2):

15 (1) una etapa de producir un producto intermedio granulado que tiene un contenido de agua de 1,5% en peso o menos por granulación de una mezcla de droxidopa y un aditivo y

(2) una etapa de comprimir el producto intermedio granulado obtenido en el (1) antes mencionado.

Aquí, aditivo significa un componente distinto de droxidopa, tal como excipiente, aglutinante o lubricante y similares que está contenido en el comprimido de la presente invención.

20 Para ajustar el contenido de agua, cada una de las etapas de producción antes mencionadas se realiza preferiblemente en condiciones secas en la medida de lo posible. Cuando la producción incluye una etapa de granulación de un producto intermedio granulado, el contenido de agua inmediatamente después de la granulación es preferiblemente no mayor que 1,5% en peso, más preferiblemente 1% en peso, todavía más preferiblemente 0,6% en peso, y de modo particularmente preferible no mayor que 0,4% en peso. Además, es preferible secar lo suficiente el producto intermedio inmediatamente después de la granulación por un método tal como soplado de aire caliente y similares.

25 Como método de granulación, pueden mencionarse el método de granulación por extrusión, el método de granulación por compresión, el método de granulación de masa fundida, el método de granulación por secado de rocío, el método de granulación en lecho fluidizado, el método de granulación por pulverización, el método de granulación por agitación y similares.

30 Además, el comprimido de la presente invención se proporciona preferiblemente junto con un agente de absorción de humedad en el mismo recipiente tal como gel de sílice y similares, según sea necesario.

35 En cuanto a la droxidopa, se utiliza preferentemente un producto molido. Aunque el tamaño medio de partículas no está particularmente limitado, es preferiblemente de 20 a 500 μm , más preferiblemente de 20 a 200 μm , aún más preferiblemente de 20 a 100 μm . Para mejorar la fácil administrabilidad del comprimido, además, el tamaño medio de partícula de la droxidopa como material de partida es de modo particularmente preferible de 25 a 50 μm . La distribución del tamaño de partícula de droxidopa es preferiblemente tan uniforme como sea posible. Específicamente, el 90%D es preferiblemente no mayor que 200 μm , preferiblemente no mayor que 160 μm . Como método de molienda, por ejemplo, se puede mencionar un método que utiliza un molino de chorro o un molino de martillo.

40 El comprimido de la presente invención tiene una dureza no inferior a 30 N. De acuerdo con la presente invención, es posible producir un comprimido de droxidopa de alto contenido que contenga no menos del 50% de droxidopa, y que tenga un diámetro no mayor que 15 mm, preferiblemente no mayor que 12 mm. Específicamente, se puede producir un comprimido de 9 - 11 mm como una preparación que contiene 200 mg de droxidopa, y se puede producir un comprimido de aproximadamente 7-9 mm como una preparación que contiene 100 mg de droxidopa.

45 La forma del comprimido de la presente invención no está particularmente limitada, y puede ser cualquiera, tal como un comprimido de forma redonda, un comprimido de forma circular R, un comprimido de forma circular plana y borde biselado, un comprimido en forma de cápsula, varios comprimidos de forma anormal y similares. El comprimido puede ser un comprimido ranurado.

50 La presente invención se explica con mayor detalle a continuación haciendo referencia a Ejemplos y Ejemplos Comparativos, los cuales no deben interpretarse como limitativos.

Ejemplos

Los siguientes son los materiales de partida utilizados en los Ejemplos de la presente memoria descriptiva.

ES 2 633 088 T3

1. D-manitol (fabricado por KYOWA HAKKO KOGYO Co., Ltd.)
2. Nombre comercial de la fécula de maíz: almidón de maíz (XX16) W (fabricado por NIHON SHOKUHIN KAKO CO., LTD)
3. Estearato de magnesio (St-Mg) (fabricado por TAIHEI CHEMICAL INDUSTRIAL CO., LTD.)
- 5 4. Nombre comercial de gel de sílice: Dryern (fabricado por YAMANI YAKUHINI Co., Ltd.)
5. Nombre comercial de estearil fumarato de sodio: PRUV (fabricado por JRS Pharma LP)
6. Nombre comercial de la lactosa: lactosa 200M (fabricado por DMV)
7. Nombre comercial de almidón pregelatinizado: amicol C (fabricado por NIPPON STARCH CHEMICAL CO., LTD.)
- 10 8. Nombre comercial de xilitol: xylit polvo fino (fabricado por Towa Chemical Industry Co., Ltd.)
9. Nombre comercial de metilcelulosa: Metolose SM-25 (fabricado por Shin-Etsu Chemical Co., Ltd.)
10. Nombre comercial de D-manitol: PEARLITOL160 (fabricado por ROQUETTE)
11. Nombre comercial de la fécula de maíz: Nisshoku cornstarch W (fabricado por NIHON SHOKUHIN KAKO CO., LTD)
- 15 12. Anhidrido cítrico (fabricado por San-Ei Gen F.F.I., Inc.)
13. Aspartamo (fabricado por Ajinomoto Co., Inc.)
14. Eritritol (fabricado por NIKKEN CHEMICAL Co., Ltd.)
15. Glucosa (reactivo de Nacalai Tesque)
16. Sacarosa (reactivo de Nacalai Tesque)
- 20 17. Nombre comercial de la celulosa microcristalina: AvicelPH-102 (fabricado por Asahi Kasei Corporation)
18. nombre comercial de almidón parcialmente pregelatinizado: PCS-PC-10 (fabricado por Asahi Kasei Corporation)
19. Nombre comercial de hidroxipropil almidón: HPS-101 (fabricado por Freund Corporation)
20. D-sorbitol (fabricado por Towa Chemical Industry Co., Ltd.)
- 25 21. Trehalosa (fabricado por Asahi Kasei Corporation)
22. Nombre comercial de maltitol: Amalty MR (fabricado por Towa Chemical Industry Co., Ltd.)
23. Fructosa (reactivo de Nacalai Tesque)
24. Almidón de patata (reactivo de Nacalai Tesque)
25. Almidón de arroz nombre comercial: Micro Pearl (fabricado por Shimada Chemical Co.)
- 30 26. Nombre comercial de alcohol polivinílico: GOHSENOL EG-05 (fabricado por Nippon Synthetic Chemical Industry Co., Ltd.)
27. Nombre comercial de polivinil pirrolidona: Plasdone K30 (fabricado por ISP Japan Ltd.)
28. Nombre comercial de hidroxipropilcelulosa: HPC-L (fabricado por Nippon Soda Co., Ltd.)
29. Nombre comercial de Hidroxipropilmetilcelulosa: TC-5E (fabricado por Shin-Etsu Chemical Co., Ltd.)

35 Ejemplo 1

Se dispersó almidón de maíz (200 g) en agua purificada y la dispersión se calentó hasta inmediatamente antes de la ebullición para permitir la gelatinización y se enfrió para dar un engrudo de almidón al 1% (20 kg). Se cargó una mezcla de los componentes anteriormente mencionados distintos del estearato de magnesio en un granulador de lecho fluidizado (FLF-30, fabricado por Freund Corporation), se añadió el engrudo de almidón al 1% antes mencionado y se granuló la mezcla. El contenido en agua de los gránulos fue de 0,3%. Después del secado, los gránulos se comprimieron utilizando un sistema de lubricación externo (fabricado por KIKUSUI SEISAKUSHO LTD.)

con estearato de magnesio (St-Mg) para dar aproximadamente 2500 comprimidos con un diámetro de 10 mm, un peso de aproximadamente 400 mg. El comprimido obtenido se disgregó completamente en 20 - 30 segundos después de ser colocado en la cavidad oral. Las relaciones de composición de los componentes respectivos se muestran en la Tabla 1.

5 [Tabla 1]

Preparación 1	Cantidad cargada (kg)
L-treo DOPS	14,5
D-manitol ¹	13,05
Almidón de maíz ²	1,43
St-Mg ³	trazas

A continuación se muestran los resultados de la evaluación de las propiedades de los comprimidos antes mencionados.

Ejemplo de ensayo 1

- 10 Se evaluó la estabilidad del comprimido del Ejemplo 1. El comprimido del Ejemplo 1 se colocó en un frasco de vidrio marrón, que se cerró herméticamente y se conservó a 25°C y 40°C durante 3 meses. Se muestran los cambios en el aspecto y el contenido de droxidopa (n = 3). La diferencia de color se midió usando un colorímetro espectral (SE-2000: fabricado por Nippon Denshoku Industries Co., Ltd.), y se muestra una diferencia (ΔE) de las muestras de comprimidos (n = 5) inmediatamente después de comprimir. Los cambios de apariencia se muestran en la Tabla 2 a
- 15 continuación. Los criterios para juzgar la apariencia son los siguientes:

-: ningún cambio

±: ligero cambio

+: cambio

++: cambio notable.

- 20 En general, la diferencia de color no es mayor que $\Delta E = 3$, lo que resiste la observación visual de los cambios.

[Tabla 2]

muestra	evaluación	valor inicial	60°C×1M	40°C×1M	40°C×3M	40°C×6M	25°C×3M
Preparación 1	Juicio de la apariencia	-	+	±	±	±	-
	tono de color	blanco	marrón pálido	marrón pálido	marrón pálido	marrón pálido	blanco
	Diferencia de color (ΔE)	0,00	6,51	1,02	1,70	2,09	0,6
	contenido de agua (%)	n.d.	0,64	n.d.	0,55	n.d.	0,48
Preparación 1 + gel de sílice	Juicio de apariencia	-	±	-	-	-	-
	tono de color	blanco	marrón pálido	blanco	blanco	blanco	blanco

ES 2 633 088 T3

muestra	evaluación	valor inicial	60°C×1M	40°C×1M	40°C×3M	40°C×6M	25°C×3M
	Diferencia de color (ΔE)	0,00	2,37	0,41	0,78	0,80	0,26
	contenido de agua (%)	n.d.	0,39	n.d.	0,27	n.d.	0,27
n.d. : sin datos							

5 A partir de los resultados de la Tabla 2, el comprimido de la preparación 1 era estable incluso después de la conservación a 25°C durante 3 meses y a 40°C durante 1 - 6 meses. Además, aunque se puede disminuir el contenido de agua del comprimido encerrando gel de sílice en un frasco de conservación, se ha aclarado que se puede suprimir la coloración y se mejora aún más la estabilidad incluso después de una conservación más severa a 60°C durante 1 mes, por conservación de la preparación 1 en presencia de un desecante (gel de sílice). Es decir, el comprimido de la presente invención está más preferiblemente envasado con un desecante tal como gel de sílice y similares.

Además, se midió el contenido de droxidopa del comprimido del Ejemplo 1.

10 [Tabla 3]

muestra	Inmediatamente después de hacer comprimidos	25°C×3M	40°C×3M
preparación 1	100.0	101,7	101,9
preparación 1 + gel de sílice	100.0	102,0	99,7

A partir de los resultados antes mencionados, el comprimido del Ejemplo 1 mostró menos cambio en el aspecto y fue estable. En consecuencia, el contenido de droxidopa del comprimido apenas cambió a 25°C durante 3 meses y a 40°C durante 3 meses, y se encontró que la preparación era también químicamente estable.

15 Ejemplo Comparativo 1

Los componentes de la Tabla 4 siguiente se mezclaron y, utilizando un punzón y una matriz recubiertos con estearato de magnesio suspendido en etanol y secados, y una prensa hidráulica de aceite (fabricada por RIKEN), la mezcla se comprimió a una presión de 40 kgf / cm² para dar comprimidos con un diámetro de 10 mm, peso 400 mg.

[Tabla 4]

componente	Cantidad (mg) por comprimido
L-treo DOPS	200
xilitol ⁸	180
metilcelulosa ⁹	20
estearato de magnesio ³	trazas

20

El comprimido que tiene la formulación mencionada anteriormente se encerró herméticamente en un frasco de vidrio marrón y se conservó en un recipiente herméticamente cerrado a 40°C. Los resultados se muestran en la Tabla 5.

[Tabla 5]

muestra	evaluación	valor inicial	40°C×1M
preparación 1	Juicio de apariencia	-	±
	tono de color	blanco	marrón pálido
Ejemplo Comparativo	Juicio de apariencia	-	++
	tono de color	blanco	Parcialmente ennegrecido

La preparación del Ejemplo Comparativo 1 que contiene xilitol y metilcelulosa desarrolló puntos negros observables a simple vista en el comprimido después de un lapso de 1 mes, y la estabilidad fue muy pobre.

5 Ejemplo 2

Se dispersó almidón de maíz (7 g) en agua purificada, se gelatinizó y se enfrió para dar un engrudo de almidón al 1% (700 g). Se cargó una mezcla de los componentes mencionados anteriormente distintos del estearil fumarato sódico (PRUV) en un granulador por pulverización (RABO-1, fabricado por POWREX CORPORATION), y se granuló usando el engrudo de almidón al 1% antes mencionado. Después de secar, se añadió estearilfumarato de sodio a los gránulos y la mezcla se comprimió usando una máquina rotatoria de formación de comprimidos para dar aproximadamente 1000 comprimidos con un diámetro de 10 mm y un peso de aproximadamente 400 mg. El comprimido obtenido se disgregó completamente en 20 - 30 segundos después de ser colocado en la cavidad oral. La proporción de composición de los componentes respectivos se muestra en la Tabla 6.

[Tabla 6]

Preparación 2	Cantidad cobrada (g)
L-treo DOPS	600
D-manitol ¹	540
almidón de maíz ²	60
PRUV ⁵	36
L-treo DOPS es droxidopa, y PRUV ⁵ es estearil fumarato de sodio.	

15

Ejemplo 3 [Referencia]

Los componentes de la siguiente Tabla 7 se mezclaron y, utilizando un punzón y una matriz recubiertos con estearato de magnesio suspendido en etanol y secados, y una prensa hidráulica de aceite (fabricada por RIKEN), la mezcla se comprimió a una presión de 20 kgf / cm² para dar comprimidos con un diámetro de 9 mm, un peso de 300 mg, una dureza de aproximadamente 3 kg y un tiempo de disgregación en la cavidad oral de 20 a 30 segundos.

20

[Tabla 7]

Preparación 3	Cantidad (mg) por comprimido
L-treo DOPS	200
lactosa ⁶	90
Almidón pregelatinizado ⁷	10

ES 2 633 088 T3

Preparación 3	Cantidad (mg) por comprimido
St-Mg ³	trazas

Ejemplo 4

La droxidopa y los siguientes excipientes se mezclaron a 1:1 en un mortero y la mezcla se comprimió a una presión de 20 kgf/cm² utilizando una prensa hidráulica de aceite (fabricada por RIKEN). Los comprimidos obtenidos se conservaron en las condiciones respectivas de 60°C (calentados) o 40°C/HR al 75% (humidificados) durante 2 semanas. Se midió la diferencia de color del producto de conservación a 60°C durante 2 semanas con respecto al producto de conservación de la etapa inicial usando un colorímetro espectral (SE-2000: fabricado por Nippon Denshoku Industries Co., Ltd.). Un producto que muestra una diferencia de color de ΔE = menor que 4 se conservó adicionalmente a 40°C/75% HR durante 2 semanas y se confirmó la presencia o ausencia de deliquesencia.

10 [Tabla 8]

		60°C×2W	40°C75%×2W
No.	aditivo	Diferencia de color	Deliquesencia
1	D-manitol ¹	0,72	ninguna
2	lactosa ⁶	1,74	ninguna
3	Eritritol ¹⁴	2,65	ninguna
4	glucosa ¹⁵	2,39	ninguna
5	Sacarosa ¹⁶	1,30	ninguna
6	Celulosa cristalina ¹⁷	3,81	ninguna
7	Almidón pregelatinizado (derivado de maíz) ⁷	3,47	ninguna
8	Almidón parcialmente pregelatinizado (derivado de maíz) ¹⁸	3,50	ninguna
9	almidón de maíz ²	2,83	ninguna
10	Hidroxipropil almidón ¹⁹	7,12	n.d.
11	Xilitol ⁸	1,35	Deliquesencia
12	D-sorbitol ²⁰	3,83	Deliquesencia
13	Trehalosa ²¹	5,14	N.d.
14	Multitol ²²	5,06	N.d.
15	fructosa ²³	6,94	N.d.
16	almidón de patata ²⁴	7,52	N.d.
17	almidón de arroz ²⁵	8,51	N.d.
18	Droxidopa sola (sin disgregante)	2,73	N.d.

		60°C×2W	40°C75%×2W
No.	aditivo	Diferencia de color	Delicuescencia
N.d. : sin datos			

5 A partir de los resultados antes mencionados, se ha encontrado que el uso de celulosa cristalina, D-manitol, eritritol, glucosa, sacarosa, lactosa y almidón derivado de maíz como aditivos permite la producción de un comprimido estable con una baja tendencia a la coloración. Por el contrario, se observó que los excipientes números 10 - 17 de la Tabla 8 mostraban delicuescencia y una tendencia a la coloración.

Ejemplo 5 [Referencia]

La droxidopa y los siguientes excipientes se mezclaron a 4: 1 en un mortero y la mezcla se comprimió a una presión de 20 kgf/cm² utilizando una prensa hidráulica de aceite (fabricada por RIKEN). Los comprimidos obtenidos se sometieron a un experimento similar al del Ejemplo 3.

10 [Tabla 9]

		60°C×2W	40°C75%×2W
No.	aditivo	Diferencia de color	Delicuescencia
1	alcohol de polivinilo ²⁶	3,27	ninguna
2	Polivinilpirrolidona ²⁷	4,63	N.d.
3	Hidroxipropilcelulosa ²⁸	9,67	N.d.
4	Hidroxipropilmetilcelulosa ²⁹	13,72	N.d.
5	Metilcelulosa ⁹	17,83	N.d.
6	Droxidopa sola (sin aglutinante)	2,73	N.d.
N.d. : sin datos			

A partir de los resultados antes mencionados, se ha encontrado que el uso de alcohol polivinílico como aglutinante permite la producción de un comprimido estable con una baja tendencia a la coloración. Por el contrario, se encontró que los aglutinantes números 2 - 5 de la Tabla 9 muestran una alta tendencia a la coloración.

15 Ejemplo 6

20 El fármaco de partida droxidopa con diversos tamaños medios de partícula descritos en la siguiente Tabla 11 y los componentes de la preparación 4 ó 5 descritos en la siguiente Tabla 10 se mezclaron y usando un punzón y una matriz revestidos con estearato de magnesio suspendido en etanol y secados y una prensa hidráulica de aceite (fabricada por NPa System Co., Ltd.), la mezcla se comprimió a una presión de 1200kgf para dar comprimidos con un diámetro de 10 mm, peso 400 mg.

[Tabla 10]

Formulación por comprimido	Preparación 4 (mg)	Preparación 5 (mg)
L-treo DOPS	200	200
D-manitol ¹	180	176

Formulación por comprimido	Preparación 4 (mg)	Preparación 5 (mg)
almidón de maíz ²	20	20
Anhídrido cítrico ¹²	0	2
Aspartamo ¹³	0	2
St-Mg ³	trazas	trazas
total	400	400

5 Todos los comprimidos preparados se disgregaron en la cavidad oral en aproximadamente 20 - 30 segundos. Con 11 sujetos sanos, se evaluó la reducción a polvo y la fácil administrabilidad de acuerdo con los criterios de evaluación descritos en las Tablas 12 y 13. Para la evaluación se empleó un método que incluye disgregar cada comprimido en la cavidad oral, escupir el comprimido sin tragar y enjuagar la boca a fondo con agua. Los valores de puntuación son los valores medios de todos los sujetos de ensayo.

El tamaño de partícula y el valor de 90%D del fármaco de partida se midieron mediante un método seco usando un analizador de tamaño de partícula por difracción láser (SHIMADZU SALD-3000J).

10 En cuanto a las preparaciones 4 y 5, se cargó una mezcla de componentes distintos del estearato de magnesio (St-Mg) en un granulador por pulverización (RABO-1, fabricado por POWREX CORPORATION) o un recubridor de flujo (FLO-5, fabricado por Freund Corporation) y se granuló mientras se pulverizaba engrudo de almidón al 1% como solución aglutinante en una cantidad de 2,4 mg por comprimido. Como solución aglutinante, se preparó una dispersión al 1% dispersando almidón de maíz en agua y calentando la dispersión hasta inmediatamente antes de la ebullición. Se observó el interior del lecho fluidizado durante la granulación y se evaluó la productividad (facilidad de producción). Después del secado, se midió el ángulo de reposo del gránulo (dispositivo de medición de ángulo de reposo (fabricado por KONISHI SEISAKUSHO)).

[Tabla 11]

Ejemplo de preparación	tamaño medio de partícula (µm) del fármaco de partida	90%D (µm) del fármaco de partida	textura (pulverulencia) (puntuación)	fácil administrabilidad (puntuación)	Manipulación durante la producción (producibilidad)	Ángulo de reposo del gránulo
4	48	154	2,5	2,9	bueno	39°
4	39	138	2,7	N.d.	bueno	39°
4	10	34	3,3	N.d.	malo	43°
5	39	138	3,1	3,7	N.d.	N.d.
5	25	80	N.d.	N.d.	bueno	39°
N.d. : sin datos						

20 La textura y fácil administrabilidad fueron mejores para tamaños de partícula más pequeños. Además, al añadir un saborizante usando una pequeña cantidad de ácido orgánico y edulcorante se observó un mejor valor en comparación con el uso del mismo fármaco de partida y libre de adición de sabor. En cuanto a la manipulación (producibilidad) durante la producción, cuando el tamaño medio de partícula se volvió ultrafino (10 µm o inferior), la producibilidad fue deficiente, ya que la fijación a la superficie lateral del interior del lecho fluidizado era intensa durante la granulación, y la fluidez del gránulo tendía a ser deficiente. Es decir, el ángulo de reposo era tan alto como 40 grados o más, y el gránulo mostró fluidez deficiente.

25 Los criterios de evaluación de la pulverulencia y fácil administrabilidad en lo anterior fueron como se muestra en las

siguientes Tabla 12 y Tabla 13.

(Criterios de evaluación de la pulverulencia)

[Tabla 12]

Puntuación de evaluación de pulverulencia	
no se sentía	4
No molestaba	3
Molestaba algo	2
Molestaba	1

5 Criterios de evaluación de fácil administrabilidad

[Tabla 13]

Puntuación de evaluación de fácil administrabilidad	
Puede administrarse sin problema	4
Puede administrarse normalmente	3
Puede ser administrado con algún esfuerzo	2
La administración es difícil	1

La Tabla 14 muestra los resultados del ensayo de estabilidad de las preparaciones 4 y 5.

[Tabla 14]

muestra	evaluación	valor inicial	60°C×2W
Preparación 4 (+ gel de sílice)	juicio	-	±
	tono de color	blanco	marrón pálido
	Diferencia de color (ΔE)	0.00	1.53
Preparación 5 (+ gel de sílice)	juicio	-	±
	tono de color	blanco	marrón pálido
	Diferencia de color (ΔE)	0.00	1.78

10

Las preparaciones 4 y 5 producidas se encerraron herméticamente en un frasco de vidrio marrón en presencia de gel de sílice, se conservaron a 60°C y se midieron los cambios en la apariencia y material análogo. Como resultado, el aspecto cambió poco y no se observó 0,1% o más de un material análogo.

Ejemplo 7 [Referencia]

15 Se produjeron las preparaciones 6 y 7 que tienen formulaciones mostradas en la Tabla 15 siguiente. En cuanto a la

- 5 preparación 6, se mezclaron materiales de partida en polvo y la mezcla se comprimió utilizando el mismo método y las mismas condiciones que en el Ejemplo 6 para dar comprimidos. En cuanto a la preparación 7, los materiales de partida se colocaron y mezclaron en un mortero, se amasaron con una solución aglutinante de PVA a una concentración de 5%, se secaron a 80°C durante 1 h, se pasaron a través de un tamiz # 30 para dar gránulos. La compresión de la misma manera que en la preparación 6 proporcionó comprimidos.

[Tabla 15]

Formulación por comprimido	Preparación 6	Preparación 7
L-treo DOPS	200	200
D-manitol ¹	165	172
almidón de maíz ²	19	20
PVA ²⁶	16	4
St-Mg ³	trazas	trazas
total	400	396

La Tabla 16 muestra los resultados del ensayo de estabilidad de las preparaciones 6 y 7.

[Tabla 16]

muestra	evaluación	valor inicial	60°C×2W
Preparación 6 (+ sílica gel)	juicio	-	±
	tono de color	blanco	marrón pálido
	Diferencia de color (ΔE)	0,00	1,75
Preparación 7 (+ gel de sílice)	juicio	-	±
	tono de color	blanco	marrón pálido
	Diferencia de color (ΔE)	0,00	1,68

- 10 Las preparaciones 6 y 7 producidas se encerraron herméticamente en un frasco de vidrio marrón en presencia de gel de sílice, se conservaron a 60°C y se midieron los cambios en la apariencia y material análogo. Como resultado, se encontró que eran preparaciones con un pequeño cambio de apariencia y una pequeña diferencia de color.

Aplicabilidad Industrial

- 15 De acuerdo con la presente invención, se puede proporcionar un comprimido de droxidopa superior en la propiedad de manipulación, estabilidad y fácil administrabilidad, sin necesidad de un aparato de preparación especial.

REIVINDICACIONES

- 1.** Un comprimido que se disgrega rápidamente en la cavidad oral, que comprende droxidopa como ingrediente activo, y comprende los siguientes (1) y (2), en los que el contenido de droxidopa es 20-80% en peso con respecto al peso total del comprimido:
- 5 (1) manitol como un excipiente,
- (2) un disgregante que comprende almidón de maíz o almidón derivado de maíz parcialmente pregelatinizado,
- y que comprende además almidón derivado de maíz como aglutinante, en donde el comprimido no contiene un aglutinante distinto del almidón derivado de maíz y el comprimido no contiene polivinilpirrolidona, hidroxipropilmetilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, agar o gelatina.
- 10 **2.** El comprimido de la reivindicación 1, en donde el almidón derivado de maíz es almidón procesado derivado de maíz.
- 3.** El comprimido de la reivindicación 2, en donde el almidón procesado derivado de maíz es un almidón de maíz parcial o totalmente pregelatinizado.
- 15 **4.** El comprimido de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en donde el almidón derivado de maíz está contenido en una proporción de 0,3 a 5% del peso total.
- 5.** El comprimido de la reivindicación 4, en donde el almidón derivado de maíz está contenido en una proporción de 0,5 - 3% del peso total.
- 6.** El comprimido de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en donde la relación en peso de excipiente:peso total de almidón derivado de maíz es 5:5 - 9,5:0,5.
- 20 **7.** El comprimido de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en donde la droxidopa tiene un tamaño medio de partícula de 20 μ m o superior.