

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 381 056**

51 Int. Cl.:

| | | | |
|--------------------|-----------|-------------------|-----------|
| A61K 31/485 | (2006.01) | A61K 47/38 | (2006.01) |
| A61K 9/14 | (2006.01) | A61P 11/14 | (2006.01) |
| A61K 9/16 | (2006.01) | A61P 17/04 | (2006.01) |
| A61K 9/20 | (2006.01) | A61P 25/02 | (2006.01) |
| A61K 9/28 | (2006.01) | | |
| A61K 9/48 | (2006.01) | | |
| A61K 47/02 | (2006.01) | | |
| A61K 47/10 | (2006.01) | | |
| A61K 47/26 | (2006.01) | | |
| A61K 47/36 | (2006.01) | | |

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **08752145 .6**
 96 Fecha de presentación: **25.04.2008**
 97 Número de publicación de la solicitud: **2151241**
 97 Fecha de publicación de la solicitud: **10.02.2010**

54 Título: **Preparación sólida estable que contiene un derivado de 4,5-epoximorfinano**

30 Prioridad:
26.04.2007 JP 2007116721

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
22.05.2012

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
22.05.2012

73 Titular/es:
**TORAY INDUSTRIES, INC.
1-1, NIHONBASHI-MUROMACHI 2-CHOME
CHUO-KU
TOKYO 103-8666, JP y
MARUHO CO., LTD.**

72 Inventor/es:
**TAKAKI, Suguru;
OHTA, Kotoe;
HORIUCHI, Yasuhide;
KOBAYASHI, Masato;
KAWASAKI, Junko y
HORISAWA, Eijiro**

74 Agente/Representante:
Durán Moya, Carlos

ES 2 381 056 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

Preparación sólida estable que contiene un derivado de 4,5-epoximorfinano

5 **SECTOR TÉCNICO**

La presente invención se refiere a una preparación sólida estable que comprende un derivado de 4,5-epoximorfinano o una sal de adición de ácido farmacológicamente aceptable del mismo. Más particularmente, la presente invención se refiere a una preparación sólida estable que contiene un derivado de 4,5-epoximorfinano o una sal de adición de ácido farmacológicamente aceptable del mismo como ingrediente eficaz; tiosulfato de sodio, un azúcar o un alcohol de azúcar; e hidroxipropilcelulosa con un grado de sustitución bajo en una cantidad comprendida entre el 1 y el 30% en peso por peso de una unidad que contiene el ingrediente eficaz.

En este contexto, la expresión unidad que contiene el ingrediente eficaz se refiere a una unidad de un ingrediente sólido que está directamente en contacto con el ingrediente eficaz de la preparación, y es, por ejemplo, un núcleo de comprimido si se trata de un comprimido con recubrimiento pelicular, un ingrediente sólido de relleno en el que se fija y se dispersa un fármaco si se trata de una cápsula y un núcleo de gránulo si se trata de un gránulo recubierto con una película funcional, refiriéndose de este modo a una parte esencial que controla la estabilidad de dicho fármaco.

20 **TÉCNICA ANTERIOR**

El derivado de 4,5-epoximorfinano representado por la fórmula general (I) o la sal de adición de ácido farmacológicamente aceptable del mismo, que es el ingrediente eficaz de la presente invención, tiene un efecto antipruriginoso significativo y se ha dado a conocer como compuesto eficaz para la obtención de un fármaco destinado al tratamiento del prurito en diversas afecciones asociadas al mismo (por ejemplo, véase el documento de patente 1 [patente 3531170]). Sin embargo, se ha observado que el derivado de 4,5-epoximorfinano es químicamente inestable frente a la luz, el calor y el oxígeno (por ejemplo, véase el documento de patente 2 [folleto de publicación internacional WO99/02158]). Por consiguiente, ha sido necesario desarrollar una preparación con una buena estabilidad que garantice su calidad.

Convencionalmente, como métodos para estabilizar diversos compuestos de morfinano, incluida la morfina, se ha dado a conocer una técnica de adición de un ingrediente básico a la morfina (por ejemplo, véase el documento de patente 3 [JP Hei-2-160719-A]), métodos de combinación de un antioxidante, tal como tiosulfato de sodio, y tocoferol con naloxona (por ejemplo, el documento de patente 4 [folleto de publicación internacional WO98/35679]), métodos de adición de un agente quelante y un tampón de citrato a metilnaltrexona (por ejemplo, véase el documento de patente 5 [JP 2006-522818]) y métodos de mezclado de un ácido orgánico y un agente formador de quelatos a clorhidrato de naltrexona (por ejemplo, véase el documento de patente 6 [JP 2005-531515]). Sin embargo, estos documentos no describen ningún efecto de estabilización de la hidroxipropilcelulosa con un grado de sustitución bajo, que es un disgregante de partículas, y no necesariamente produce tal efecto. La técnica de estabilización del derivado de 4,5-epoximorfinano se ha descrito con detalle en el documento de patente 2, y se ha descrito la obtención de una composición farmacéutica estable que contiene azúcares o alcoholes de azúcar, un antioxidante tal como el tiosulfato de sodio, o similares. Sin embargo, no se hace mención a tipos y cantidades mezcladas de disgregantes y aglutinantes que resultan eficaces para la estabilización; por lo tanto, no se ha dado a conocer el efecto de estabilización proporcionado a una preparación sólida por parte de la hidroxipropilcelulosa con un grado de sustitución bajo, que es el disgregante de partículas.

Entretanto, se ha dado a conocer un comprimido de desintegración oral, que se puede tomar sin agua y cuyo objetivo es mejorar el cumplimiento terapéutico, como preparación sólida que contiene azúcares o alcoholes de azúcar tales como lactosa, manitol o eritritol, y que contiene hidroxipropilcelulosa con un grado de sustitución bajo como disgregante. Se han dado a conocer: una composición que contiene el ingrediente eficaz, los alcoholes de azúcar e hidroxipropilcelulosa con un grado de sustitución bajo, la cual presenta el grado de sustitución y la densidad aparente de un determinado grupo hidroxipropoxilo y mejora su propiedad de desintegración (por ejemplo, véase el documento de patente 7 [JP Hei-11-43429-A] y el documento de patente 8 [JP 2001-328948-A]); o un método de formación de comprimidos con lubricante externo en el que se minimiza la cantidad de estearato de magnesio añadido a fin de disminuir el período de desintegración en la cavidad bucal (por ejemplo, véase el documento de patente 9 [folleto de publicación internacional WO2003/103713]); la técnica que define la velocidad de permeación de etanol en un lubricante (por ejemplo, véase el documento de patente 10 [folleto de publicación internacional WO2001/076565]). Sin embargo, la preparación sólida, según la presente invención, no tiene que desintegrarse necesariamente en la cavidad bucal, y por lo tanto se aparta esencialmente de los problemas mencionados. Más importante aún, estos documentos no describen el tiosulfato de sodio ni su efecto sobre la estabilización; por consiguiente, la presente invención no se puede concebir fácilmente a partir de dichos documentos.

Entretanto, se ha dado a conocer una técnica de prevención de la degradación del fármaco o de la alteración funcional de las partículas funcionales debido a la compresión mediante la utilización de polvos secos de

pulverización que contienen el alcohol de azúcar (por ejemplo, véase el documento de patente 11 [folleto de publicación internacional WO2002/070013]).

5 Sin embargo, en el documento anterior no se describen el tiosulfato de sodio ni el efecto de estabilización proporcionado a la estabilidad de almacenamiento del fármaco mediante la adición del alcohol de azúcar o de tiosulfato de sodio.

Documento de patente 1: patente 3531170

10 Documento de patente 2: folleto de publicación internacional WO99/02158

Documento de patente 3: JP Hei-2-160719-A

15 Documento de patente 4: folleto de publicación internacional WO98/35679

Documento de patente 5: JP 2006-522818

Documento de patente 6: JP 2005-531515

20 Documento de patente 7: JP Hei-11-43429-A

Documento de patente 8: JP 2001-328948-A

25 Documento de patente 9: folleto de publicación internacional WO2003/103713

Documento de patente 10: folleto de publicación internacional WO2001/076565

Documento de patente 11: folleto de publicación internacional W02002/070013

30 DESCRIPCIÓN DE LA INVENCIÓN

PROBLEMA QUE PRETENDE RESOLVER LA INVENCIÓN

35 Un objeto de la presente invención consiste en dar a conocer una preparación sólida estable que comprende un derivado de 4,5-epoximorfinano o una sal de adición de ácido farmacológicamente aceptable del mismo como ingrediente eficaz.

MEDIOS PARA RESOLVER EL PROBLEMA

40 Se estudió la formulación del derivado de 4,5-epoximorfinano representado por la fórmula general (I) o la sal de adición de ácido farmacológicamente aceptable del mismo en una preparación sólida. Aunque el método convencionalmente conocido para la estabilización mediante la adición de un antioxidante tal como el tiosulfato de sodio (por ejemplo, véase el documento de patente 2) demostró ser eficaz en la estabilización del ingrediente eficaz en estado líquido, cuando dicho método se utilizó para la preparación sólida se puso de manifiesto que resultaba difícil minimizar la degradación y mantener una estabilidad suficiente de dicha preparación sólida sin envasar o en envase convencional durante un período prolongado.

50 Por consiguiente, los presentes inventores han estudiado con detalle el desarrollo de la preparación sólida estable que comprende el derivado de 4,5-epoximorfinano representado por la fórmula general (I) o la sal de adición de ácido farmacológicamente aceptable del mismo y han descubierto que se obtiene un efecto de estabilización significativo mediante la coexistencia de dicho derivado de 4,5-epoximorfinano y tiosulfato de sodio, un azúcar o un alcohol de azúcar. Por otro lado, se ha puesto de manifiesto que la degradación se ve facilitada por la adición, por ejemplo, de un aglutinante, tal como el alcohol polivinílico o la hidroxipropilcelulosa, o un disgregante, tal como la croscarmelosa de sodio o la carmelosa de sodio, utilizados todos ellos habitualmente en formulación. Sin embargo, sorprendentemente, los presentes inventores han puesto de manifiesto que, entre los disgregantes, únicamente la hidroxipropilcelulosa con un grado de sustitución bajo permite que el derivado de 4,5-epoximorfinano o la sal de adición de ácido farmacológicamente aceptable del mismo existan de forma estable en la preparación sólida haciéndolos coexistir con tiosulfato de sodio, un azúcar o un alcohol de azúcar, y en consecuencia han completado la presente invención.

60 De este modo, la presente invención se refiere a la invención que se describe a continuación.

65 (1) Una preparación sólida estable que comprende como ingrediente eficaz un derivado de 4,5-epoximorfinano representado por la fórmula general (I) o una sal de adición de ácido farmacológicamente aceptable del mismo y que comprende tiosulfato de sodio, un azúcar o un alcohol de azúcar e hidroxipropilcelulosa con un grado de sustitución

bajo en una cantidad comprendida entre el 1 y el 30% en peso por peso de una unidad que contiene el ingrediente eficaz.

5 (2) La preparación sólida estable, según (1), en la que dicho azúcar o alcohol de azúcar contiene, como mínimo, un miembro seleccionado del grupo que consiste en almidón, sacarosa, lactosa, manitol, eritritol y maltitol.

10 (3) La preparación sólida estable, según cualquiera de los puntos (1) o (2), en la que dicho azúcar o alcohol de azúcar es un gránulo granulado preparado por granulación por extrusión, granulación por agitación, secado por pulverización o granulación en lecho fluidizado.

(4) La preparación sólida estable, según cualquiera de los puntos (1) a (3), que se obtiene por un método de preparación que comprende una etapa de disolución o suspensión del ingrediente eficaz en agua o un disolvente farmacológicamente aceptable y la adición del mismo al azúcar o alcohol de azúcar.

15 (5) La preparación sólida estable, según cualquiera de los puntos (1) a (4), que es un comprimido, una cápsula, un gránulo, un gránulo sutil o un polvo.

(6) Preparación sólida estable, en la que la preparación sólida, según cualquiera de los puntos (1) a (5), está recubierta.

20 EFECTO DE LA INVENCION

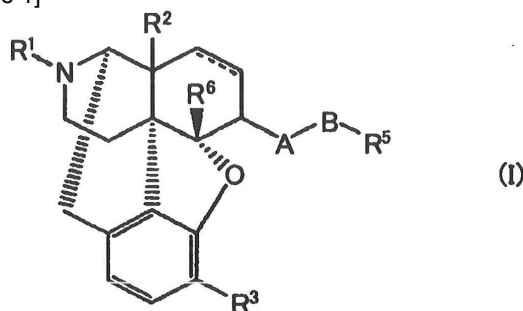
La preparación sólida que comprende el derivado de 4,5-epoximorfina representado por la fórmula general (I) o la sal de adición de ácido farmacológicamente aceptable del mismo como ingrediente eficaz presenta una excelente propiedad de almacenamiento y contiene de forma estable el ingrediente eficaz incluso tras el transcurso de un período prolongado desde su preparación.

MEJORES MODOS DE LLEVAR A CABO LA INVENCION

30 La preparación sólida, según la presente invención, se describe a continuación.

Un derivado de 4,5-epoximorfina que constituye el ingrediente eficaz, según la presente invención, es un compuesto representado por la fórmula general (I) o una sal de adición de ácido farmacológicamente aceptable del mismo.

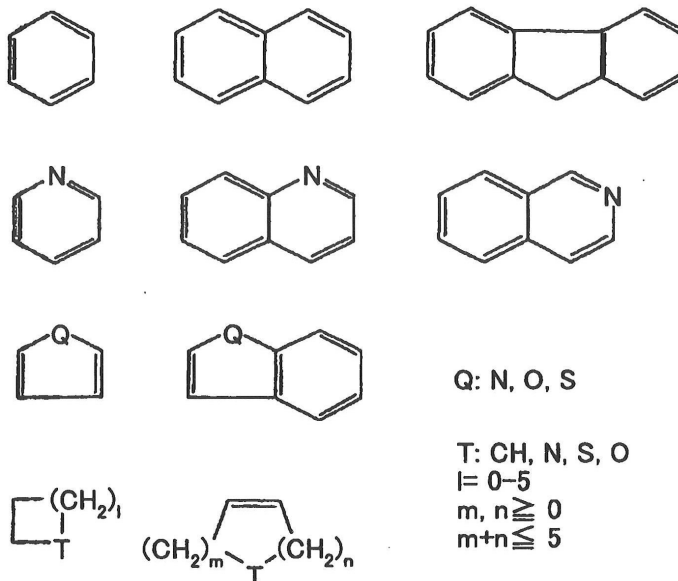
35 [Compuesto químico 1]



40 En este contexto, en la fórmula (I), una línea doble formada por una línea discontinua y una línea continua representa un doble enlace o un enlace sencillo; R¹ representa un alquilo que tiene de 1 a 5 átomos de carbono, un cicloalquilalquilo que tiene de 4 a 7 átomos de carbono, un cicloalquenilalquilo que tiene de 5 a 7 átomos de carbono, un arilo que tiene de 6 a 12 átomos de carbono, un aralquilo que tiene de 7 a 13 átomos de carbono, un alquenilo que tiene de 4 a 7 átomos de carbono, un alilo, un furano-2-ilalquilo que tiene de 1 a 5 átomos de carbono o un tiofeno-2-ilalquilo que tiene de 1 a 5 átomos de carbono; R² representa hidrógeno, hidroxilo, nitro, un alcanoiloxi que tiene de 1 a 5 átomos de carbono, un alcoxi que tiene de 1 a 5 átomos de carbono, un alquilo que tiene de 1 a 5 átomos de carbono o -NR⁷R⁸; R⁷ representa hidrógeno o un alquilo que tiene de 1 a 5 átomos de carbono; R⁸ representa hidrógeno, un alquilo que tiene de 1 a 5 átomos de carbono o -C(=O)R⁹-; R⁹ representa hidrógeno, fenilo o un alquilo que tiene de 1 a 5 átomos de carbono; R³ representa hidrógeno, hidroxilo, un alcanoiloxi que tiene de 1 a 5 átomos de carbono o un alcoxi que tiene de 1 a 5 átomos de carbono; A representa -N(R⁴)C(=X)-, -N(R⁴)C(=X)Y-, -N(R⁴)- o -N(R⁴)SO₂- (donde X e Y representan cada uno independientemente NR⁴, S u O, y R⁴ representa hidrógeno, un alquilo lineal o ramificado que tiene de 1 a 5 átomos de carbono o un arilo que tiene de 6 a 12 átomos de carbono, y los R⁴ de las fórmulas pueden ser iguales o diferentes); B representa un enlace de valencia, un alquilenilo lineal o ramificado que tiene de 1 a 14 átomos de carbono (con la condición de que el alquilenilo puede estar sustituido, como mínimo, con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en un alcoxi que tiene 1 a 5 átomos de carbono, un alcanoiloxi que tiene de 1 a 5 átomos de carbono, hidroxilo, flúor, cloro, bromo, yodo, amino, nitro, ciano, trifluorometilo, trifluorometoxi y fenoxi, y en el que de 1 a 3 grupos metileno pueden estar

5 sustituidos con grupos carbonilo), un hidrocarburo acíclico insaturado lineal o ramificado que contiene de 1 a 3
 10 dobles enlaces y/o triples enlaces y que tiene de 2 a 14 átomos de carbono (con la condición de que el hidrocarburo
 puede estar sustituido, como mínimo, con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en un
 alcoxi que tiene de 1 a 5 átomos de carbono, un alcaniloxi que tiene de 1 a 5 átomos de carbono, hidroxilo, flúor,
 cloro, bromo, yodo, amino, nitro, ciano, trifluorometilo, trifluorometoxi y fenoxi, y en el que de 1 a 3 grupos metileno
 pueden estar sustituidos con grupos carbonilo), o un hidrocarburo saturado o insaturado lineal o ramificado que
 contiene de 1 a 5 enlaces éter, enlaces éter y/o enlaces amino, y que tiene de 1 a 14 átomos de carbono (con la
 condición de que el heteroátomo no está directamente enlazado a A y de que de 1 a 3 grupos metileno pueden estar
 sustituidos con grupos carbonilo); R⁵ representa hidrógeno o un grupo orgánico que presenta el siguiente esqueleto
 básico:

[Compuesto químico 2]



15 Grupos orgánicos representados por R⁵

(con la condición de que el grupo orgánico puede estar sustituido, como mínimo, con uno o más sustituyentes
 20 seleccionados del grupo que consiste en un alquilo que tiene de 1 a 5 átomos de carbono, un alcoxi que tiene de 1 a
 5 átomos de carbono, un alcaniloxi que tiene de 1 a 5 átomos de carbono, hidroxilo, flúor, cloro, bromo, yodo, amino,
 nitro, ciano, isotiocianato, trifluorometilo, trifluorometoxi y metilendioxi); y R⁶ representa hidrógeno, un alquilo que
 tiene de 1 a 5 átomos de carbono o un alcanilo que tiene de 1 a 5 átomos de carbono.

25 La línea doble formada por una línea discontinua y una línea continua en la fórmula general (I) representa un doble
 enlace o un enlace sencillo, tal como se ha descrito anteriormente, pero preferentemente representa un enlace
 sencillo.

En la fórmula general (I), R¹ es preferentemente metilo, etilo, propilo, butilo, isobutilo, ciclopropilmetilo, alilo, bencilo o
 fenilo, y más preferentemente es ciclopropilmetilo o alilo.

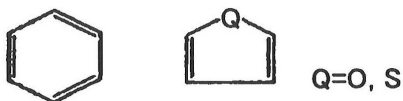
30 Preferentemente, R² y R³ son cada uno independientemente hidrógeno, hidroxilo, acetoxi o metoxi.

Preferentemente, A es -N(R⁴)C(=O)-, -N(R⁴)C(=O)O-, -N(R⁴)- o -N(R⁴)SO₂- (R⁴ representa hidrógeno o un alquilo
 35 lineal o ramificado que tiene de 1 a 5 átomos de carbono) y, entre estos, resultan preferentes -N(R⁴)C(=O)- o
 -N(R⁴)C(=O)O- (R⁴ representa hidrógeno o un alquilo lineal o ramificado que tiene de 1 a 5 átomos de carbono).

Preferentemente, B es un alquilenos lineal que tiene de 1 a 3 átomos de carbono, -CH=CH-, -C≡C-, -CH₂O- o -CH₂S-,
 y entre estos resulta preferente un alquilenos lineal que tiene de 1 a 3 átomos de carbono, -CH=CH- o -C≡C-.

40 Preferentemente, R⁵ es hidrógeno o el grupo orgánico que presenta el siguiente esqueleto básico:

[Compuesto químico 3]



Grupos orgánicos representados por R⁵

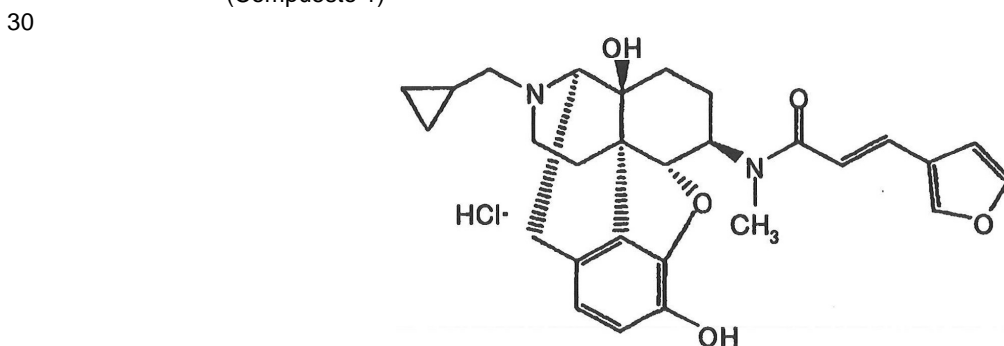
5 (con la condición de que el grupo orgánico puede estar sustituido, como mínimo, con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en un alquilo que tiene de 1 a 5 átomos de carbono, un alcoxi que tiene de 1 a 5 átomos de carbono, un alcaniloxi que tiene de 1 a 5 átomos de carbono, hidroxilo, flúor, cloro, bromo, yodo, amino, nitro, ciano, isotiocianato, trifluorometilo, trifluorometoxi y metilendioxi).

10 Preferentemente, R⁶ es hidrógeno.

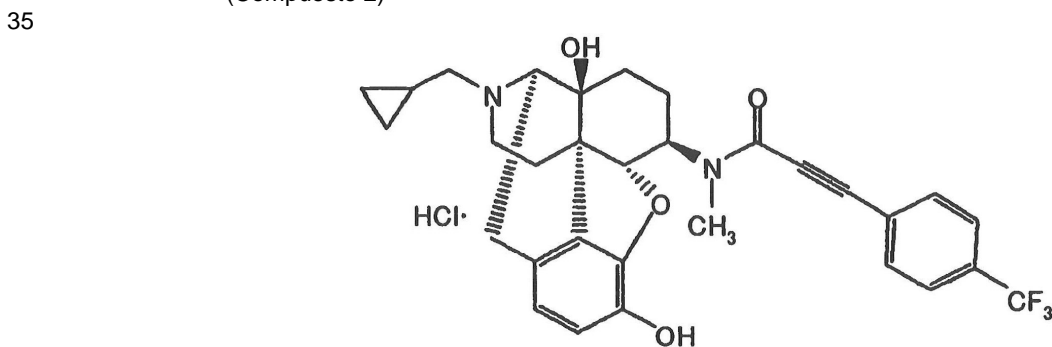
Entre las sales de adición de ácido farmacológicamente preferentes se pueden incluir sales inorgánicas, tales como sales de clorhidrato, sales de sulfato, sales de nitrato, sales de bromhidrato, sales de yodhidrato y sales de fosfato; sales orgánicas de carboxilato, tales como sales de acetato, sales de lactato, sales de citrato, sales de oxalato, sales de glutarato, sales de malato, sales de tartrato, sales de fumarato, sales de mandelato, sales de maleato, sales de benzoato y sales de ftalato; y sales orgánicas de sulfonato, tales como sales de metanosulfonato, sales de etanosulfonato, sales de bencenosulfonato, sales de p-toluenosulfonato y sales de canfosulfonato. Entre estas, resultan preferentes las sales de clorhidrato, sales de bromhidrato, sales de fosfato, sales de tartrato, sales de maleato y sales de metanosulfonato, aunque de ningún modo se limitan a las mismas.

20 Como derivado de 4,5-epoximorfinano representado por la fórmula general (I) o sal de adición de ácido farmacológicamente aceptable del mismo, según la presente invención, son particularmente preferentes: clorhidrato de 17-(ciclopropilmetil)-3,14β-dihidroxi-4,5α-epoxi-6β-[N-metil-trans-3-(3-furil)acrilamida]morfinano (en lo sucesivo denominado compuesto 1) y clorhidrato de 17-(ciclopropilmetil)-3,14β-dihidroxi-4,5α-epoxi-6β-[N-metil-3-(4-trifluorometilfenil)propiolamida]morfinano (en lo sucesivo denominado compuesto 2).

[Compuesto químico 4]
(Compuesto 1)



[Compuesto químico 5]
(Compuesto 2)



40 El derivado de 4,5-epoximorfinano o la sal de adición de ácido farmacológicamente aceptable del mismo que constituyen un ingrediente médico de la preparación sólida, según la presente invención, se pueden preparar, por ejemplo, por el método descrito en la patente 2525552.

La cantidad mezclada del derivado de 4,5-epoximorfinano o la sal de adición de ácido farmacológicamente aceptable del mismo que constituyen el ingrediente médico de la preparación sólida, según la presente invención, no está particularmente limitada siempre y cuando se consiga un efecto terapéutico.

- 5 Por ejemplo, dicha cantidad puede estar comprendida entre 0,01 y 10.000 µg/preparación, y habitualmente está comprendida preferentemente entre 0,1 y 1.000 µg/preparación.

10 Como tiosulfato de sodio, en la presente invención se pueden utilizar los habitualmente disponibles en el mercado. El tiosulfato de sodio puede ser un anhídrido o un hidrato (pentahidrato), pero preferentemente es el hidrato. La cantidad mezclada del mismo puede ser 5% en peso o menos por peso de una unidad que contiene el ingrediente eficaz, y preferentemente es 0,5% en peso o menos por peso de una unidad que contiene el ingrediente eficaz. La cantidad mínima mezclada no está particularmente limitada y habitualmente es 0,00001% en peso o más por peso de una unidad que contiene el ingrediente eficaz. En la presente invención, la expresión por ciento en peso por peso de una unidad que contiene el ingrediente eficaz se refiere a un porcentaje del peso con respecto al peso de una
15 unidad de ingrediente sólido que está directamente en contacto con el ingrediente eficaz en la preparación.

20 Como azúcar o alcohol de azúcar, en la presente invención se pueden utilizar los habitualmente disponibles en el mercado. Entre los ejemplos de azúcar o alcohol de azúcar se incluyen almidón, sacarosa, lactosa, manitol, eritritol y maltitol, y preferentemente manitol. Estos ejemplos específicos se pueden utilizar individualmente combinando dos o más de ellos. La cantidad mezclada no está particularmente limitada y habitualmente es el 65% en peso o más, puede ser el 70% en peso o más, es preferentemente el 75% en peso o más, y más preferentemente es el 80% en peso o más relativo al peso de una unidad que contiene el ingrediente eficaz en la preparación. La forma particulada del azúcar o alcohol de azúcar no está particularmente limitada, y es un gránulo granulado, un polvo, un polvo fino o similares. Por ejemplo, cuando la preparación sólida, según la presente invención, se formula en forma de
25 comprimido, resulta preferente la forma de gránulo granulado por su facilidad de manipulación. Como gránulos granulados, se pueden utilizar los preparados mediante las técnicas conocidas, tal como secado por pulverización, granulación por extrusión, granulación por agitación o granulación en lecho fluidizado. Más preferentemente, se obtiene una dureza elevada del comprimido sin provocar problemas en su compresión utilizando gránulos secados por pulverización. Cuando el diámetro de partícula del azúcar o alcohol de azúcar es pequeño, es fácil experimentar
30 problemas en la compresión y difícilmente se consigue una dureza elevada del comprimido. Así, el diámetro medio de partícula, medido según un método de medición del tamaño de partícula descrito en la 15ª edición revisada de la Farmacopea Japonesa puede ser de 10 µm o más, preferentemente es de 50 µm o más y más preferentemente es de 80 µm o más. Habitualmente, el límite superior del diámetro de partícula es de 3.000 µm o menos. Habitualmente, la cantidad de azúcar o alcohol de azúcar que se mezcla en la preparación sólida, según la presente
35 invención, puede estar comprendida entre el 65 y el 99% en peso, entre el 70 y el 99% en peso, preferentemente entre el 75 y el 99% en peso y más preferentemente entre el 80 y el 99% en peso por peso de una unidad que contiene el ingrediente eficaz.

40 Como hidroxipropilcelulosa con un grado de sustitución bajo, en la presente invención se pueden utilizar las habitualmente disponibles en el mercado. La cantidad de la misma que se mezcla puede estar comprendida entre el 1 y el 30% en peso por peso de una unidad que contiene el ingrediente eficaz. El diámetro medio de partícula de la hidroxipropilcelulosa con un grado de sustitución bajo está comprendido preferentemente entre 10 y 300 µm, y más preferentemente entre 30 y 200 µm. Como densidad aparente de la hidroxipropilcelulosa con un grado de sustitución bajo, la densidad aparente sin compactar es preferentemente menor de 0,40 g/ml y el límite inferior de la misma es
45 habitualmente de 0,10 g/ml o más. A la vez, el contenido de grupo hidroxipropoxilo está comprendido preferentemente entre el 10,0% en peso y el 12,9% en peso. La densidad aparente sin compactar mencionada anteriormente se refiere a la densidad aparente en el estado de llenado fino y se mide introduciendo una muestra en un recipiente cilíndrico (material: inoxidable) con un diámetro de 5,03 cm y una altura de 5,03 cm (volumen de 100 ml) a través de un tamiz JIS con malla de 24 desde arriba (23 cm), allanando la superficie superior y pesando el
50 recipiente.

Si es necesario, se pueden añadir a la preparación sólida según la presente invención, además de los ingredientes mencionados anteriormente, aditivos farmacológicamente aceptables, tales como lubricantes y agentes colorantes. Entre dichos lubricantes se incluyen, por ejemplo, estearato de magnesio, estearato de calcio, talco, ácido esteárico,
55 ésteres de sacarosa de ácidos grasos y anhídrido silícico ligero.

Si es necesario, se pueden añadir a la preparación sólida según la presente invención, además de los ingredientes mencionados anteriormente, disgregantes o aglutinantes farmacéuticamente aceptables. Por ejemplo, se pueden añadir apropiadamente celulosa cristalina, hidroxipropilcelulosa, almidón parcialmente pregelatinizado,
60 croscarmelosa de sodio y carboximetilcelulosa.

La preparación sólida según la presente invención se puede preparar utilizando los ingredientes esenciales mencionados anteriormente e ingredientes opcionales (entre estos se incluyen los que actúan como excipientes) por el método conocido, y se pueden formular, por ejemplo, en forma de polvos, gránulos, gránulos pequeños, cápsulas
65 y comprimidos.

Los polvos, gránulos y gránulos pequeños se pueden preparar por un método de granulación húmeda que comprende una etapa de disolución o suspensión del ingrediente eficaz en agua o un disolvente farmacológicamente aceptable e incorporando la solución al azúcar o alcohol de azúcar. Los comprimidos se pueden preparar mediante la mezcla de una cantidad apropiada del lubricante, tal como estearato de magnesio, con la materia granulada mencionada anteriormente y la compresión y el moldeo de dicha mezcla. Las cápsulas se pueden preparar, por ejemplo, rellenando con la materia granulada cápsulas de gelatina. En los métodos de preparación anteriores, se pueden añadir tiosulfato de sodio e hidroxipropilcelulosa con un grado de sustitución bajo en cualquier etapa. Por ejemplo, el tiosulfato de sodio y el ingrediente eficaz se pueden disolver o suspender juntos en el agua o disolvente farmacológicamente aceptable e incorporarse al azúcar o alcohol de azúcar.

En la granulación en húmedo, se utiliza un aparato convencional, siendo ejemplos del mismo un granulador de lecho fluidizado, un granulador de lecho fluidizado de rotación, un granulador de agitación, un granulador cilíndrico de extrusión y un granulador de extrusión en húmedo. Cuando se utiliza agua como disolvente para disolver o suspender el ingrediente eficaz, resultan adecuados el granulador de lecho fluidizado y el granulador de lecho fluidizado de rotación capaces de secar con pulverización. Cuando se utiliza un disolvente volátil, tal como el etanol, como disolvente para disolver o suspender el ingrediente eficaz, resultan adecuados el granulador de lecho fluidizado, el granulador de lecho fluidizado de rotación y el granulador de agitación.

Para mezclar la preparación, se utiliza un aparato convencional, siendo ejemplos del mismo un mezclador en forma de V, un mezclador de cinta o un mezclador de aire.

Para la compresión y el moldeo, se utiliza un aparato convencional, siendo ejemplos del mismo una prensa para comprimidos de punzón único o una prensa para comprimidos de tipo rotativo. La presión de moldeo durante la formación de los comprimidos no está particularmente limitada y puede ser la misma que se utiliza en los comprimidos habituales, ya que dicho comprimido puede tener una dureza tal que no dificulte su manejo y no tiene por qué formularse en forma de comprimido de desintegración oral. Por consiguiente, la presión se puede establecer aproximadamente entre 500 y 10.000 kgf/cm², y preferentemente entre aproximadamente 1.500 y 5.000 kgf/cm².

La cantidad de lubricante que se añade no está particularmente limitada y, por ejemplo, en el caso del estearato de magnesio, dicha cantidad está comprendida preferentemente entre aproximadamente el 0,1 y el 5,0% en peso, y más preferentemente entre aproximadamente el 0,5 y el 3,0% en peso por peso de una unidad que contiene el ingrediente eficaz.

La preparación sólida que comprende el derivado de epoximorfina representado por la fórmula general (I) o la sal de adición de ácido farmacológicamente aceptable del mismo como ingrediente eficaz en la presente invención, obtenida tal como se ha descrito anteriormente, se puede convertir en una preparación de recubrimiento, si es necesario, incorporando a la misma un agente de recubrimiento. Dicho agente de recubrimiento se puede seleccionar entre bases funcionales en función del propósito deseado, y se pueden utilizar sustancias tales como hidroxipropilmetilcelulosa, alcohol polivinílico, etilcelulosa, carboximetilcelulosa o productos de premezcla de los mismos, generalmente disponibles en el mercado. La cantidad de agente de recubrimiento que se puede añadir no está particularmente limitada y, por ejemplo, está comprendida preferentemente entre el 0,1 y el 20,0% en peso, y más preferentemente entre el 1 y el 10% en peso relativo al peso de una unidad que contiene el ingrediente eficaz que forma el núcleo. Además, se pueden añadir como agente colorante y agente de protección contra la luz, si es necesario, colcótar (sesquióxido de hierro), colcótar amarillo (sesquióxido de hierro amarillo), óxido de hierro negro, óxido de titanio y similares.

Para la operación de recubrimiento pelicular, se utiliza un equipo de uso convencional, siendo adecuado un equipo de recubrimiento de tambor para obtener comprimidos con recubrimiento pelicular y un granulador de lecho fluidizado para obtener gránulos con recubrimiento pelicular.

EJEMPLOS

A continuación, la presente invención se explica a través de ejemplos con el fin de dejar claros los excelentes efectos de la misma, pero la presente invención no se limita a dichos ejemplos.

[Ejemplo de producción 1]

(Ejemplo comparativo 1)

Se pesaron 10 partes en peso (en lo sucesivo abreviadas como una "parte", y lo mismo vale para el resto del texto, salvo que se indique lo contrario) del compuesto 1 y 100 partes de celulosa cristalina (Avicel PH-101, Asahi Kasei) en una botella estándar, se incorporaron 30 partes de agua destilada y se mezcló con una varilla de vidrio.

(Ejemplo comparativo 2)

5 La preparación se llevó a cabo del mismo modo que en el ejemplo comparativo 1, excepto porque la celulosa cristalina de dicho ejemplo comparativo 1 se sustituyó por alcohol polivinílico (PVA EG-5, Nippon Synthetic Chemical Industry).

(Ejemplo comparativo 3)

10 La preparación se llevó a cabo del mismo modo que en el ejemplo comparativo 1, excepto porque la celulosa cristalina de dicho ejemplo comparativo 1 se sustituyó por hidroxipropilcelulosa (contenido de grupo hidroxipropoxilo: 53,4 a 77,5%, densidad aparente sin compactar (gravedad específica aparente): 0,5 a 0,6 g/ml, viscosidad: 6,0 a 10 mPa·s (20°C, solución acuosa al 2%) (HPC-L, Nippon Soda).

(Ejemplo comparativo 4)

15 La preparación se llevó a cabo del mismo modo que en el ejemplo comparativo 1, excepto porque la celulosa cristalina de dicho ejemplo comparativo 1 se sustituyó por croscarmelosa de sodio (Ac-di-sol, FMC Bio Polymer) (en lo sucesivo, abreviada Ac-di-sol).

20 (Ejemplo comparativo 5)

La preparación se llevó a cabo del mismo modo que en el ejemplo comparativo 1, excepto porque la celulosa cristalina de dicho ejemplo comparativo 1 se sustituyó por carboximetilcelulosa de sodio (CMC-Ca, ECG-505, Gotoku Chemical) (en lo sucesivo, abreviada CMC-Ca).

25 (Ejemplo comparativo 6)

30 Se obtuvo una preparación sólida, según la técnica descrita en el folleto de publicación internacional WO99/02158 (documento de patente 2). Se pesaron 49,91 partes de lactosa (Pharmatose 200M, DMV) y 26,4 partes de celulosa cristalina (Avicel PH-101, Asahi Kasei) y se colocaron en un granulador de lecho fluidizado (FLO-5, Freund Corporation). Una solución de pulverización en la que 0,01 partes del compuesto 1, 0,08 partes de tiosulfato sódico hidratado (Kokusai Chemical) y 3,2 partes de hidroxipropilcelulosa (contenido de grupo hidroxipropoxilo: 53,4 a 77,5%, densidad aparente sin compactar (gravedad específica aparente): 0,5 a 0,6 g/ml, viscosidad: 3,0 a 5,9 mPa·s (20°C, solución acuosa al 2%)) (HPC-SL, Nippon Soda) se habían disuelto en agua destilada se pulverizó sobre los

35 gránulos granulados obtenidos (diámetro medio de partícula de 95 µm medido según el método de medición del tamaño de partículas descrito en la 15ª edición revisada de la Farmacopea Japonesa) a fin de obtener gránulos granulados. Dichos gránulos granulados se trataron en un comolino (197S, Powrex) a fin de obtener gránulos de tamaño uniforme. Se incorporaron 0,4 partes de estearato de magnesio (Taihei Chemical Industrial) a 79,6 partes de los gránulos de tamaño uniforme y se mezclaron durante 5 minutos. Con los gránulos obtenidos se preparó un comprimido de 80 mg utilizando una compresora (Correct 19, Kikusui Seisakusho).

(Ejemplo 1)

45 Se pesaron 78,895 partes de manitol (Pearitol SD200, Roquette, Japón) y se colocaron en el granulador de lecho fluidizado (FLO-5, Freund Corporation) después de pasar por un tamiz con una malla con una abertura de 1 mm. Se roció una solución de pulverización en la que se habían disuelto 0,005 partes del compuesto 1 y 0,1 partes de tiosulfato sódico hidratado en agua destilada sobre los gránulos granulados obtenidos (diámetro medio de partícula de 146 µm medido según el método de medición del tamaño de partícula descrito en la 15ª edición revisada de la Farmacopea Japonesa) a fin de obtener gránulos portadores del fármaco. Se incorporaron 15 partes de manitol y 5

50 partes de hidroxipropilcelulosa con un grado de sustitución bajo (diámetro medio de partícula: 50 µm, contenido de grupo hidroxipropoxilo: 10,0 a 12,9% en peso, densidad aparente sin compactar: 0,34 g/ml, LH11, Shin-Etsu Chemical) (en lo sucesivo, abreviado L-HPC) a 79 partes de los gránulos portadores del fármaco y se mezclaron durante 15 minutos en un mezclador en forma de V (S-5 en modo permeación, Tsutsui Scientific Instruments). Además, se añadió 1 parte de estearato de magnesio (Taihei Chemical Industrial) y se mezcló durante 5 minutos.

55 Con los gránulos obtenidos se preparó un comprimido de 100 mg utilizando la compresora (Correct 19, Kikusui Seisakusho).

(Ejemplo 2)

60 Se prepararon gránulos portadores del fármaco del mismo modo que en el ejemplo 1 y se preparó un comprimido mediante mezcla y compresión del mismo modo que en el ejemplo 1, excepto porque se añadieron 10 partes de manitol, 10 partes de L-HPC y 1 parte de estearato de magnesio a 79 partes de los gránulos portadores del compuesto 1.

(Ejemplo 3)

5 Se prepararon gránulos portadores del fármaco del mismo modo que en el ejemplo 1 y se preparó un comprimido mediante mezcla y compresión del mismo modo que en el ejemplo 1, excepto porque se añadieron 20 partes de L-HPC y 1 parte de estearato de magnesio a 79 partes de los gránulos portadores del compuesto 1.

(Ejemplo comparativo 7)

10 Se prepararon gránulos portadores del fármaco del mismo modo que en el ejemplo 1 y se preparó un comprimido mediante mezcla y compresión del mismo modo que en el ejemplo 1, excepto porque se añadieron 15 partes de manitol, 5 partes de Ac-di-sol en lugar de L-HPC y 1 parte de estearato de magnesio a 79 partes de los gránulos portadores del compuesto 1.

(Ejemplo comparativo 8)

15 Se prepararon gránulos portadores del fármaco del mismo modo que en el ejemplo 1 y se preparó un comprimido mediante mezcla y compresión del mismo modo que en el ejemplo 1, excepto porque se añadieron 10 partes de manitol, 10 partes de CMC-Ca en lugar de L-HPC y 1 parte de estearato de magnesio a 79 partes de los gránulos portadores del compuesto 1.

(Ejemplo 4)

20 Se pesaron 68,895 partes de manitol (Pearitol SD200, Roquette, Japón) y se colocaron en un mortero después de pasar por un tamiz con una malla con una abertura de 1 mm. Después de rociar con una solución de pulverización en la que se habían disuelto 0,005 partes del compuesto 1 y 0,1 partes de tiosulfato sódico hidratado en agua destilada, se mezcló durante 5 minutos. La mezcla se secó a 45°C durante 2 horas utilizando un secador de aire caliente (PS-212, ESPEC). Se clasificó el tamaño de partícula utilizando el comolino (197S, Powrex), se añadieron 25 30 partes de L-HPC y se mezcló durante 15 minutos con el mezclador en forma de V (S-5 en modo de permeación, Tsutsui Scientific Instruments). Además, se añadió 1 parte de estearato de magnesio (Taihei Chemical Industrial) y se mezcló durante 5 minutos. Con los gránulos obtenidos se preparó un comprimido de 100 mg utilizando la 30 compresora (Correct 19, Kikusui Seisakusho).

(Ejemplo 5)

35 Se pesaron 88,895 partes de eritritol (Nikken Chemical Synthetic Industry) y se introdujeron en el mortero tras pasar por el tamiz de malla con una abertura de 1 mm. Después de rociar con una solución de pulverización en la que se habían disuelto 0,005 partes del compuesto 1 y 0,1 partes de tiosulfato sódico hidratado en agua destilada, se mezcló durante aproximadamente 5 minutos. La mezcla se secó a 45°C durante 2 horas utilizando el secador de aire caliente (PS-212, ESPEC). Se clasificó el tamaño de partícula utilizando el comolino (197S, Powrex), se añadieron 40 10 partes de L-HPC y se mezcló durante 15 minutos con el mezclador en forma de V (S-5 en modo de permeación, Tsutsui Scientific Instruments). Además, se añadió 1 parte de estearato de magnesio (Taihei Chemical Industrial) y se mezcló durante 5 minutos. Con los gránulos obtenidos se preparó un comprimido de 100 mg utilizando la 45 compresora (Correct 19, Kikusui Seisakusho).

(Ejemplo 6)

Se obtuvieron gránulos por el mismo procedimiento que en el ejemplo 5, excepto porque el eritritol de dicho ejemplo se sustituyó por almidón de patata (ST-P, Nippon Starch Chemical).

(Ejemplo 7)

Se preparó un comprimido del mismo modo que en el ejemplo 5, excepto porque el eritritol de dicho ejemplo se sustituyó por maltitol (maltitol en polvo G-3, Towa Kasei).

(Ejemplo 8)

Se preparó un comprimido del mismo modo que en el ejemplo 5, excepto porque el eritritol de dicho ejemplo se sustituyó por sacarosa (Suzu Funmatsu Yakuhin).

(Ejemplo comparativo 9)

Se preparó un comprimido del mismo modo que en el ejemplo 4, excepto porque la cantidad de manitol que se mezcló fue de 58,895 partes y la cantidad de L-HPC de 40 partes.

(Ejemplo 9)

Se preparó un comprimido del mismo modo que en el ejemplo 5, excepto porque el eritritol de dicho ejemplo se substituyó por manitol (Pearitol SD200, Roquette, Japón).

5

(Ejemplo comparativo 10)

Se preparó un comprimido del mismo modo que en el ejemplo 5, excepto porque el eritritol de dicho ejemplo se substituyó por manitol (Pearitol SD200, Roquette, Japón) y no se añadió tiosulfato sódico hidratado.

10

(Ejemplo 10)

Se introdujeron 122,005 partes de lactosa (Lactose 200M, DMV), 4,2 partes de hidroxipropilcelulosa (HPC-SL, Nippon Soda) y 12,25 partes de L-HPC en un granulador de agitación (FM-VG-10P, Powrex) y se mezcló. A continuación, se roció con una solución de pulverización en la que se habían disuelto 0,005 partes del compuesto 1 y 0,14 partes de tiosulfato sódico hidratado en agua purificada a fin de obtener gránulos portadores del fármaco. Tras hacer pasar dichos gránulos a través del tamiz con una malla con una abertura de 0,7 mm, se añadieron 1,4 partes de estearato de magnesio y se mezcló. Con los gránulos obtenidos se preparó un comprimido de 140 mg utilizando la compresora (VIRGO 0512SS2AZ, Kikusui Seisakusho).

15

20

(Ejemplos 11 y 12)

Se obtuvieron comprimidos por mezclado y compresión del mismo modo que en el ejemplo 10, excepto porque las cantidades que se mezclaron de lactosa y L-HPC se cambiaron a las cantidades indicadas en la tabla 4.

25

(Ejemplo comparativo 11)

Se obtuvo un comprimido por mezclado y compresión del mismo modo que en el ejemplo 10, excepto porque las cantidades que se mezclaron de lactosa y L-HPC se cambiaron a las cantidades indicadas en la tabla 4.

30

(Ensayo de estabilidad de almacenamiento)

Se evaluó la estabilidad midiendo la proporción residual (%) del fármaco mediante un método de HPLC después de que las composiciones, gránulos o comprimidos obtenidos en los ejemplos comparativos 1 a 9 y 11 y en los ejemplos 1 a 8 y 10 a 12 se dejaran reposar al aire libre a 40°C y un 75% de humedad relativa, correspondientes a unas condiciones de aceleración descritas en el Procedimiento de Aprobación y Concesión de Licencia de Fármacos del Japón (2006) (tablas 1, 2 y 4). La estabilidad indicada en las tablas para el ejemplo 9 y el ejemplo comparativo 10 se evaluó midiendo la cantidad (%) de fármaco degradado después de dejarse reposar al aire libre a 60°C y un 75% de humedad relativa, correspondientes a condiciones de esfuerzo (tabla 3).

35

40

[Tabla 1]

Tabla 1. Lista de las formulaciones y los resultados del ensayo de estabilidad de almacenamiento (ejemplos comparativos)

| Ingredientes formulados | Ejemplos comparativos | | | | | | | | |
|--|-----------------------|-------|-------|-------|-------|---------|--------|--------|--------|
| | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 |
| Compuesto 1 | 9,1 | 9,1 | 9,1 | 9,1 | 9,1 | 0,0125 | 0,005 | 0,005 | 0,005 |
| Manitol | - | - | - | - | - | - | 93,895 | 88,895 | 58,895 |
| Lactosa | - | - | - | - | - | 62,3875 | - | - | - |
| Celulosa cristalina | 90,9 | - | - | - | - | 33 | - | - | - |
| L-HPC | - | - | - | - | - | - | - | - | 40 |
| PVA | - | 90,9 | - | - | - | - | - | - | - |
| Hidroxipropilcelulosa | - | - | 90,9 | - | - | 4 | - | - | - |
| Ac-di-sol | - | - | - | 90,9 | - | - | 5 | - | - |
| CMC-Ca | - | - | - | - | 90,9 | - | - | 10 | - |
| Tiosulfato sódico hidratado | - | - | - | - | - | 0,1 | 0,1 | 0,1 | 0,1 |
| Estearato de magnesio | - | - | - | - | - | 0,5 | 1 | 1 | 1 |
| Total | 100 | 100 | 100 | 100 | 100 | 100 | 100 | 100 | 100 |
| Proporción residual (%) del fármaco tras dejarse reposar al aire libre a 40°C y un 75% de humedad relativa durante dos semanas | 93,0% | 87,1% | 92,2% | 93,7% | 90,2% | - | - | - | - |
| Proporción residual (%) del fármaco tras dejarse reposar al aire libre a 40°C y un 75% de humedad relativa durante un mes | - | - | - | - | - | 94,4% | 93,7% | 93,0% | 96,8% |

Unidad de mezclado de ingrediente formulado: indicada en porcentaje en peso relativo al peso de una unidad de la preparación

[Tabla 2]

Tabla 2. Lista de las formulaciones y los resultados del ensayo de estabilidad de almacenamiento (ejemplos)

| Ingredientes formulados | Ejemplos: | | | | | | | |
|---|-----------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|
| | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 |
| Compuesto 1 | 0,005 | 0,005 | 0,005 | 0,005 | 0,005 | 0,005 | 0,005 | 0,005 |
| Manitol | 93,895 | 88,895 | 78,895 | 68,895 | - | - | - | - |
| Eritritol | - | - | - | - | 88,895 | - | - | - |
| Almidón | - | - | - | - | - | 88,895 | - | - |
| Maltitol | - | - | - | - | - | - | 88,895 | - |
| Sacarosa | - | - | - | - | - | - | - | 88,895 |
| L-HPC | 5 | 10 | 20 | 30 | 10 | 10 | 10 | 10 |
| Tiosulfato sodico hidratado | 0,1 | 0,1 | 0,1 | 0,1 | 0,1 | 0,1 | 0,1 | 0,1 |
| Estearato de magnesio | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 |
| Total | 100 | 100 | 100 | 100 | 100 | 100 | 100 | 100 |
| Proporción residual (%) del compuesto tras dejarse reposar al aire libre a 40°C y un 75% de humedad relativa durante un mes | 97,9% | 98,3% | 98,2% | 100,3% | 99,4% | 102,9% | 99,0% | 99,3% |

Unidad de mezclado de ingrediente formulado: indicada en porcentaje en peso relativo al peso de una unidad de la preparación

[Tabla 3]

Tabla 3. Lista de las formulaciones y los resultados del ensayo de estabilidad de almacenamiento

| Ingredientes formulados | Ejemplo 9 | Ejemplo comparativo 10 |
|--|-----------------|------------------------|
| Compuesto 1 | 0,005 | 0,005 |
| Manitol | 88,895 | 88,995 |
| L-HPC | 10 | 10 |
| Tiosulfato sódico hidratado | 0,1 | - |
| Estearato de magnesio | 1 | 1 |
| Total | 100 | 100 |
| Cantidad obtenida de producto principal de degradación (N-óxido) tras dejar reposar el compuesto al aire libre a 60°C y un 75% de humedad relativa durante diez días | n. d. (< 0,05%) | 0,67% |

5 Unidad de mezclado de ingrediente formulado: indicada en porcentaje en peso relativo al peso de una unidad de la preparación

[Tabla 4]

Tabla 4. Lista de las formulaciones y los resultados del ensayo de estabilidad de almacenamiento

| Ingredientes formulados | Ejemplo 10 | Ejemplo 11 | Ejemplo 12 | Ejemplo comparativo 11 |
|---|------------|------------|------------|------------------------|
| Compuesto 1 | 0,0036 | 0,0036 | 0,0036 | 0,0036 |
| Lactosa | 87,1464 | 78,3964 | 65,8964 | 55,8964 |
| Hidroxipropilcelulosa | 3 | 3 | 3 | 3 |
| L-HPC | 8,75 | 17,5 | 30,0 | 40,0 |
| Tiosulfato sódico hidratado | 0,1 | 0,1 | 0,1 | 0,1 |
| Estearato de magnesio | 1 | 1 | 1 | 1 |
| Total | 100,0 | 100,0 | 100,0 | 100,0 |
| Proporción residual (%) del compuesto tras dejarse reposar al aire libre a 40°C y un 75% de humedad relativa durante un mes | 97,6% | 98,8% | 98,8% | 96,8% |

10 Unidad de mezclado de ingrediente formulado: indicada en porcentaje en peso relativo al peso de una unidad de la preparación

15 Tal como se pone de manifiesto en las tablas 1, 2 y 4, todas las preparaciones sólidas que contienen tiosulfato de sodio, azúcar o alcohol de azúcar e hidroxipropilcelulosa con un grado de sustitución bajo en una cantidad comprendida entre el 1 y el 30% en peso por peso de una unidad que contiene el ingrediente eficaz mostraron una proporción residual del 97% o más incluso cuando se almacenaron sin envasar a 40°C y un 75% de humedad relativa durante un mes, exhibieron un efecto de estabilización significativo en comparación con las formulaciones de los ejemplos comparativos y demostraron ser capaces de garantizar una estabilidad suficiente durante el manejo de productos farmacéuticos. Tal como

20 se pone de manifiesto en la tabla 3, no se detectó producto degradado en la preparación sólida que contenía el azúcar o alcohol de azúcar y la hidroxipropilcelulosa con un grado de sustitución bajo en una cantidad comprendida entre el 1 y el 30% en peso por peso de una unidad que contiene el ingrediente eficaz, incluso cuando la preparación sólida se almacenó a 60°C y un 75% de humedad relativa durante 10 días. De este modo, se puso de manifiesto que el tiosulfato de sodio es el ingrediente esencial para

25 garantizar una estabilidad suficiente durante la preparación y el almacenamiento.

[Ejemplo de producción 2]

(Ejemplo 13)

5 Se pesaron 71,095 partes de manitol (Pearitol SD200, Roquette, Japón) y se colocaron en el granulador de lecho fluidizado (FLO-5, Freund Corporation) después de pasar por un tamiz con una malla con una
 10 abertura de 1 mm. A continuación, se roció con una solución de pulverización en la que se habían disuelto 0,005 partes del compuesto 1 y 0,1 partes de tiosulfato sódico hidratado (Kokusan Chemical) en agua destilada a fin de obtener gránulos portadores del fármaco. A continuación, se incorporaron 8 partes de
 15 L-HPC (LH-11, Shin-Etsu Chemical) a 71,2 partes de los gránulos portadores del fármaco y se mezclaron durante 15 minutos en un mezclador en forma de V (S-5 en modo permeación, Tsutsui Scientific Instruments). Además, se añadieron 0,8 partes de estearato de magnesio (Taihei Chemical Industrial) y se mezcló durante 5 minutos. Con los gránulos obtenidos se preparó un comprimido de 80 mg utilizando
 la compresora (Correct 19, Kikusui Seisakusho). A continuación, dicho comprimido se introdujo en un
 equipo de recubrimiento pelicular (High Coater Mini, Freund Corporation) y se roció con una solución en la
 que se habían disuelto o suspendido OPADRY OY-7300 (Colorcon, Japón) y sesquióxido de hierro (Kishi
 Kasei) a fin de obtener un comprimido recubierto de 84 mg en el que se habían añadido 4 mg del agente
 de recubrimiento al comprimido de 80 mg.

20 (Ejemplo 14)

Se pesaron 71,0975 partes de manitol (Pearitol SD200, Roquette, Japón) y se colocaron en el granulador de lecho fluidizado (FLO-5, Freund Corporation) después de pasar por un tamiz con una malla con una
 25 abertura de 1 mm. A continuación, se roció con una solución de pulverización en la que se habían disuelto 0,0025 partes del compuesto 1 y 0,1 partes de tiosulfato sódico hidratado (Kokusan Chemical) en agua destilada a fin de obtener gránulos portadores del fármaco. A continuación, se incorporaron 8 partes de
 L-HPC (LH-11, Shin-Etsu Chemical) a 71,2 partes de los gránulos portadores del fármaco y se mezclaron
 durante 15 minutos en un mezclador en forma de V (S-5 en modo permeación, Tsutsui Scientific
 30 Instruments). Además, se añadieron 0,8 partes de estearato de magnesio (Taihei Chemical Industrial) y se mezcló durante 5 minutos. Con los gránulos obtenidos se preparó un comprimido de 80 mg utilizando
 la compresora (Correct 19, Kikusui Seisakusho). A continuación, dicho comprimido se introdujo en un
 equipo de recubrimiento pelicular (High Coater Mini, Freund Corporation) y se roció con una solución en la
 que se habían disuelto o suspendido OPADRY OY-7300 (Colorcon, Japón), sesquióxido de hierro (Kishi
 Kasei) y óxido de hierro negro (Kishi Kasei) a fin de obtener un comprimido recubierto de 84 mg en el que
 35 se habían añadido 4 mg del agente de recubrimiento al comprimido de 80 mg.

(Ejemplo 15)

Se pesaron 71,095 partes de manitol (Pearitol SD200, Roquette, Japón) y se colocaron en el granulador de lecho fluidizado (FLO-5, Freund Corporation) después de pasar por un tamiz con una malla con una
 40 abertura de 1 mm. A continuación, se roció con una solución de pulverización en la que se habían disuelto 0,005 partes del compuesto 1 y 0,1 partes de tiosulfato sódico hidratado (Kokusan Chemical) en agua destilada a fin de obtener gránulos portadores del fármaco. A continuación, se incorporaron 8 partes de
 L-HPC (LH-11, Shin-Etsu Chemical) a 71,2 partes de los gránulos portadores del fármaco y se mezclaron
 45 durante 15 minutos en un mezclador en forma de V (S-5 en modo permeación, Tsutsui Scientific Instruments). Además, se añadieron 0,8 partes de estearato de magnesio (Taihei Chemical Industrial) y se mezcló durante 5 minutos. Con los gránulos obtenidos se preparó un comprimido de 80 mg utilizando
 la compresora (Correct 19, Kikusui Seisakusho). A continuación, dicho comprimido se introdujo en un
 equipo de recubrimiento pelicular (High Coater Mini, Freund Corporation) y se roció con una solución en la
 que se habían disuelto o suspendido OPADRY 11 HP (Colorcon, Japón) y sesquióxido de hierro (Kishi
 Kasei) a fin de obtener un comprimido recubierto de 84 mg en el que se habían añadido 4 mg del agente
 50 de recubrimiento al comprimido de 80 mg.

(Ejemplo 16)

55 Se introdujeron 109,7575 partes de lactosa (Lactose 200M, DMV), 4,2 partes de hidroxipropilcelulosa (HPC-SL, Nippon Soda) y 24,5 partes de L-HPC (LH-31, Shin-Etsu Chemical) en un granulador de agitación (FM-VG-10P, Powrex) y se mezcló. A continuación, se roció con una solución de pulverización
 en la que se habían disuelto 0,0025 partes del compuesto 1 y 0,14 partes de tiosulfato sódico hidratado
 60 en agua purificada a fin de obtener gránulos portadores del fármaco. Tras hacer pasar dichos gránulos a través del tamiz con una malla con una abertura de 0,7 mm, se añadieron 1,4 partes de estearato de magnesio y se mezcló. Con los gránulos obtenidos se preparó un comprimido de 140 mg utilizando la compresora (VIRGO 0512SS2AZ, Kikusui Seisakusho). A continuación, dicho comprimido se introdujo en
 un equipo de recubrimiento pelicular (High Coater, Freund Corporation) y se roció con una solución en la
 que se habían disuelto o suspendido hidroxipropilmetilcelulosa (TC-5, Shin-Etsu Chemical), sesquióxido
 65 de hierro (Kishi Kasei) y óxido de titanio (Ishihara Sangyo) a fin de obtener un comprimido recubierto de 147 mg en el que se habían añadido 7 mg del agente de recubrimiento al comprimido de 140 mg.

ES 2 381 056 T3

(Ejemplo 17)

5 Se preparó un comprimido del mismo modo que en el ejemplo 16, excepto porque la cantidad de compuesto 1 que se mezcló fue de 0,005 partes y la cantidad de lactosa de 109,755 partes.

(Ensayo de estabilidad de almacenamiento)

10 La estabilidad se evaluó midiendo la proporción residual (%) de fármaco por el método HPLC después de que los comprimidos de recubrimiento pelicular obtenidos en los ejemplos 13 a 17 se dejaran reposar al aire libre a 40°C y un 75% de humedad relativa, que es la condición de aceleración descrita en el Procedimiento de Aprobación y Concesión de Licencia de Fármacos del Japón (2006) (tabla 5).

[Tabla 5]

Tabla 5. Lista de las formulaciones y los resultados del ensayo de estabilidad de almacenamiento

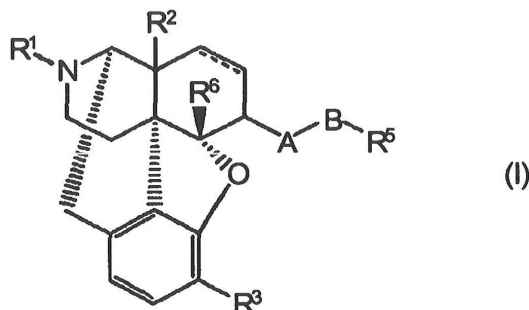
| Ingredientes formulados | Ejemplo 13 | Ejemplo 14 | Ejemplo 15 | Ejemplo 16 | Ejemplo 17 |
|---|-----------------------|--|-----------------------|---|---|
| Compuesto 1 | 0,005 | 0,0025 | 0,005 | 0,0025 | 0,005 |
| Manitol | 71,095 | 71,095 | 71,095 | - | - |
| Lactosa | - | - | - | 109,7575 | 109,755 |
| Hidropropilcelulosa | - | - | - | 4,2 | 4,2 |
| L-HPC | 8 | 8 | 8 | 24,5 | 24,5 |
| Tiosulfato sódico hidratado | 0,1 | 0,1 | 0,1 | 0,14 | 0,14 |
| Estearato de magnesio | 0,8 | 0,8 | 0,8 | 1,4 | 1,4 |
| Recubrimiento pelicular | 4 | 4 | 4 | 7 | 7 |
| Total | 84 | 84 | 84 | 147 | 147 |
| Base para el recubrimiento pelicular | OPADRY OY-7300 | OPADRY OY-7300 | OPADRY II HP | Hidroxiopropilmetilcelulosa | Hidroxiopropilmetilcelulosa |
| Colorante añadido | sesquióxido de hierro | sesquióxido de hierro óxido de hierro negro | sesquióxido de hierro | óxido de titanio sesquióxido de hierro | óxido de titanio sesquióxido de hierro |
| Proporción residual (%) del compuesto tras dejarse reposar al aire libre a 40°C y un 75% de humedad relativa durante un mes | 99,4% | 99,1% | 98,3% | 98,8% | 99,5% |

Se indica por la cantidad mezclada (mg) del ingrediente formulado

5 Tal como se pone de manifiesto en la tabla 5, cualquiera de los comprimidos con recubrimiento pelicular mostrados en los ejemplos 13 a 17 que contienen tiosulfato de sodio, azúcar o alcohol de azúcar e hidroxipropilcelulosa con un grado de sustitución bajo en una cantidad comprendida entre el 1 y el 30% en peso por peso de una unidad que contiene el ingrediente eficaz, mostraron una proporción residual del 97% o más incluso cuando se almacenaron sin envasar a 40°C y un 75% de humedad relativa durante un mes y demostraron ser capaces de garantizar una estabilidad suficiente durante el manejo de productos farmacéuticos.

REIVINDICACIONES

1. Preparación sólida estable, que comprende como ingrediente eficaz un derivado de 4,5-epoximorfinano representado por la fórmula general (I):



en el que una línea doble formada por una línea discontinua y una línea continua representa un doble enlace o un enlace sencillo;

R^1 representa un alquilo que tiene de 1 a 5 átomos de carbono, un cicloalquilalquilo que tiene de 4 a 7 átomos de carbono, un cicloalquenilalquilo que tiene de 5 a 7 átomos de carbono, un arilo que tiene de 6 a 12 átomos de carbono, un aralquilo que tiene de 7 a 13 átomos de carbono, un alquenilo que tiene de 4 a 7 átomos de carbono, un alilo, un furano-2-ilalquilo que tiene de 1 a 5 átomos de carbono o un tiofeno-2-ilalquilo que tiene de 1 a 5 átomos de carbono;

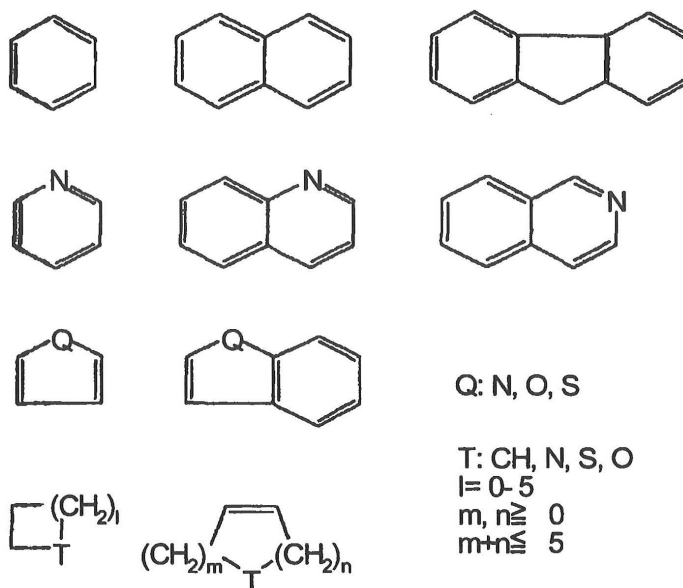
R^2 representa hidrógeno, hidroxilo, nitro, un alcaniloxi que tiene de 1 a 5 átomos de carbono, un alcoxi que tiene de 1 a 5 átomos de carbono, un alquilo que tiene de 1 a 5 átomos de carbono o $-NR^7R^8$; R^7 representa hidrógeno o un alquilo que tiene de 1 a 5 átomos de carbono; R^8 representa hidrógeno, un alquilo que tiene de 1 a 5 átomos de carbono o $-C(=O)R^9$; R^9 representa hidrógeno, fenilo o un alquilo que tiene de 1 a 5 átomos de carbono;

R^3 representa hidrógeno, hidroxilo, un alcaniloxi que tiene de 1 a 5 átomos de carbono o un alcoxi que tiene de 1 a 5 átomos de carbono;

A representa $-N(R^4)C(=X)-$, $-N(R^4)C(=X)Y-$, $-N(R^4)-$ o $-N(R^4)SO_2-$, donde X e Y representan cada uno independientemente NR^4 , S u O, y R^4 representa hidrógeno, un alquilo lineal o ramificado que tiene de 1 a 5 átomos de carbono o un arilo que tiene de 6 a 12 átomos de carbono, y los R^4 de las fórmulas pueden ser iguales o diferentes;

B representa (i) un enlace de valencia, (ii) un alquilenilo lineal o ramificado que tiene de 1 a 14 átomos de carbono, que puede estar sustituido, como mínimo, con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en un alcoxi que tiene de 1 a 5 átomos de carbono, un alcaniloxi que tiene de 1 a 5 átomos de carbono, hidroxilo, flúor, cloro, bromo, yodo, amino, nitro, ciano, trifluorometilo, trifluorometoxi y fenoxi, en el que de 1 a 3 grupos metileno del alquilenilo (ii) pueden estar sustituidos con grupos carbonilo, (iii) un hidrocarburo acíclico insaturado lineal o ramificado que contiene de 1 a 3 dobles enlaces y/o triples enlaces y que tiene de 2 a 14 átomos de carbono, que puede estar sustituido, como mínimo, con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en un alcoxi que tiene de 1 a 5 átomos de carbono, un alcaniloxi que tiene de 1 a 5 átomos de carbono, hidroxilo, flúor, cloro, bromo, yodo, amino, nitro, ciano, trifluorometilo, trifluorometoxi y fenoxi, en el que de 1 a 3 grupos metileno del hidrocarburo (iii) pueden estar sustituidos con grupos carbonilo, o (iv) un hidrocarburo saturado o insaturado lineal o ramificado que contiene de 1 a 5 enlaces tioéter, enlaces éter y/o enlaces amino, y que tiene de 1 a 14 átomos de carbono, en el que el heteroátomo del hidrocarburo (iv) no está directamente enlazado a A, y de 1 a 3 grupos metileno del hidrocarburo (iv) pueden estar sustituidos con grupos carbonilo;

R^5 representa hidrógeno o un grupo orgánico que presenta el siguiente esqueleto básico:



Grupos orgánicos representados por R⁵

- 5 en el que el grupo orgánico puede estar sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en un alquilo que tiene de 1 a 5 átomos de carbono, un alcoxi que tiene de 1 a 5 átomos de carbono, un alcanoiloxi que tiene de 1 a 5 átomos de carbono, hidroxilo, flúor, cloro, bromo, yodo, amino, nitro, ciano, isotiocianato, trifluorometilo, trifluorometoxi y metilendioxi; y
- 10 R⁶ representa hidrógeno, un alquilo que tiene de 1 a 5 átomos de carbono o un alcanoil que tiene de 1 a 5 átomos de carbono; o una sal de adición de ácido farmacológicamente aceptable de los mismos, y
- 15 que comprende además tiosulfato de sodio, un azúcar o un alcohol de azúcar e hidroxipropilcelulosa con un grado de sustitución bajo en una cantidad comprendida entre el 1 y el 30% en peso por peso de una unidad que contiene el ingrediente eficaz.
2. Preparación sólida estable, según la reivindicación 1, en la que dicho azúcar o alcohol de azúcar contiene, como mínimo, un miembro seleccionado del grupo que consiste en almidón, sacarosa, lactosa, manitol, eritritol y maltitol.
- 20 3. Preparación sólida estable, según cualquiera de las reivindicaciones 1 o 2, en la que dicho azúcar o alcohol de azúcar es un gránulo granulado preparado por granulación por extrusión, granulación por agitación, secado por pulverización o granulación en lecho fluidizado.
- 25 4. Preparación sólida estable, según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, que se obtiene por un método de preparación que comprende una etapa de disolución o suspensión del ingrediente eficaz en agua o un disolvente farmacológicamente aceptable y la incorporación del mismo al azúcar o alcohol de azúcar.
5. Preparación sólida estable, según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, que es un comprimido, una cápsula, un gránulo, un gránulo sutil o un polvo.
- 30 6. Preparación sólida estable, en la que la preparación sólida, según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, está recubierta.