

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 627 217**

51 Int. Cl.:

A61K 31/485 (2006.01)
A61K 9/16 (2006.01)
A61K 9/20 (2006.01)
A61P 13/10 (2006.01)
A61P 17/04 (2006.01)
A61P 25/04 (2006.01)
C07D 489/08 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **20.05.2008 PCT/JP2008/059194**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **27.11.2008 WO08143239**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **20.05.2008 E 08752990 (5)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **26.04.2017 EP 2156837**

54 Título: **Partículas micropulverizadas cristalinas**

30 Prioridad:

21.05.2007 JP 2007133691

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

27.07.2017

73 Titular/es:

**TORAY INDUSTRIES, INC. (100.0%)
1-1, NIHONBASHI-MUROMACHI 2-CHOME
CHUO-KU, TOKYO 103-8666, JP**

72 Inventor/es:

**AKIMOTO, MASAHIRO;
KOMAGATA, TOSHIKAZU;
SHIRAKI, MOTOHIRO y
ANDO, AKIHIRO**

74 Agente/Representante:

VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro

ES 2 627 217 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

Partículas micropulverizadas cristalinas

5 **Campo técnico**

La presente invención se refiere a partículas cristalinas farmacéuticamente útiles de N-(17-ciclopropilmetil-4,5 α -epoxi-3,14-dihidroxi-morfinan-6 β -il)-ftalimida (en adelante también denominado como "el compuesto de la invención") que se obtienen mediante un proceso específico de molienda fina.

10

Antecedentes en la técnica

El compuesto de la invención y su método de síntesis ya han sido descritos (Bibliografía no de patente 1). Además, también ya se ha descrito su actividad terapéutica o profiláctica contra la frecuencia urinaria o la incontinencia urinaria, la actividad antipruriginosa, la actividad analgésica, la actividad terapéutica o profiláctica contra un trastorno funcional del intestino, tal como el síndrome del intestino irritable y la actividad antitusiva (Bibliografía de patente 1 a 5, se desveló una actividad antitusiva después de la fecha de prioridad de la presente solicitud).

15

Existe preocupación de que la estabilidad de almacenamiento pueda disminuir cuando el compuesto de la invención desvelado en la bibliografía anteriormente mencionada se formule en una solución de inyección, una formulación líquida o similar usándolo como sustancia activa farmacéutica, ya que el compuesto de la invención en solución es probable que se vea afectado por la luz, el calor y el oxígeno. Aunque un método común para aumentar la tasa de solubilidad incluye un método en el que el compuesto se liofiliza hasta ser un polvo amorfo, también existe la preocupación de que la estabilidad de almacenamiento pueda disminuir puesto que aumenta la higroscopicidad y el área específica en comparación con aquellos polvos que tienen una alta cristalinidad.

20

25

Por estas razones, teniendo en cuenta la fácil manipulación de tales productos farmacéuticos que tienen una alta estabilidad de almacenamiento del compuesto de la invención o la conveniencia para los pacientes, son deseables preparaciones sólidas orales para los usos médicos conocidos.

30

Sin embargo, existe preocupación de que pueda no obtenerse una absorción oral suficiente cuando las preparaciones sólidas orales se preparan utilizando el compuesto de la invención como sustancia activa farmacéutica, ya que la tasa de solubilidad del compuesto de la invención en agua es baja.

35

Por lo tanto, se ha considerado que se requiere algún tipo de medio para aumentar la tasa de solubilidad del compuesto de la invención, junto con la garantía de la estabilidad de almacenamiento.

Cuando se utilizan polvos cristalinos que tienen una baja tasa de solubilidad en agua como sustancia activa farmacéutica, se pueden usar métodos en los que la sustancia activa farmacéutica se muele en un polvo fino de manera que aumenta la tasa de solubilidad de la sustancia activa farmacéutica, lo que resulta en el aumento de la absorción oral, y por lo tanto el aumento de la biodisponibilidad. Sin embargo, existe la alta posibilidad de que, cuando los polvos cristalinos se muelen finamente de acuerdo con dichos métodos, los polvos cristalinos puedan perder su estructura cristalina y volverse amorfos, lo que da lugar a una estabilidad de almacenamiento reducida. Por lo tanto, la selección del proceso de molienda fina es relevante.

40

45

Como proceso de molienda fina, son conocidos aquellos en los que se utilizan los molinos de tambor tales como un molino de bolas, molinos de energía fluida tales como un molino de chorro, molinos de impacto tales como un molino de martillo y un molino de púas. Sin embargo, las propiedades de los polvos obtenidos después de la trituración varían dependiendo de la combinación de las propiedades fisicoquímicas de los compuestos y del proceso de molienda seleccionado.

50

Aunque la Bibliografía de patentes o Bibliografía no de patente listadas a continuación describen el compuesto de la invención y su uso, no dicen nada acerca de la metodología para proporcionar partículas finamente molidas cristalinas apropiadas del compuesto de la invención. Por lo tanto, estas bibliografías no sugieren en absoluto que el compuesto de la invención pueda convertirse en una sustancia activa farmacéutica más útil cuando el compuesto de la invención se muele mediante un proceso de molienda específico para obtener partículas finamente molidas cristalinas que tienen una alta tasa de solubilidad y, por lo tanto, una biodisponibilidad notablemente alta al mismo tiempo que tiene una estabilidad de almacenamiento asegurada.

55

Bibliografía de patente 1: WO 2004/033457

Bibliografía de patentes 2: WO 2005/094826

Bibliografía de patentes 3: WO 2006/049248

Bibliografía de patentes 4: WO 2007/055184

Bibliografía de patentes 5: WO 2007/072749

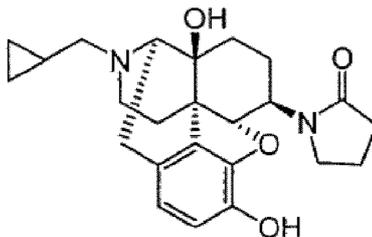
60

Bibliografía no de patentes 1: Simon C. et al., Tetrahedron, 50, 9757, 1994.

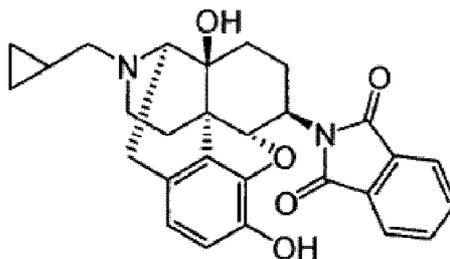
65

Rasenack N. et al.: "Micron-Size Drug Particles: Common and Novel Micronization Techniques", *Pharmaceutical Development and Technology*, vol. 9, no. 1, 1 de enero de 2004, páginas 1-13, describe técnicas para la producción de diversos fármacos con un tamaño de partícula pequeño.

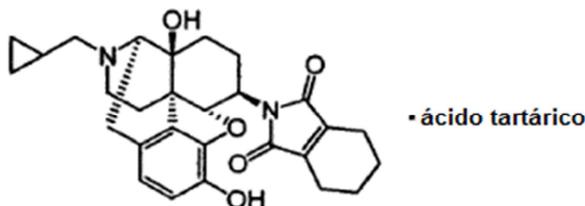
- 5 Chaumeil Jc: "Micronization: A Method of Improving The Bioavailability of Poorly Soluble Drugs", *Methods and Findings in Experimental and Clinical Pharmacology*, vol. 20, no. 3, 1 de abril de 1998, páginas 211-215, describe que, para fármacos poco solubles, la disminución del tamaño de partícula mejora su tasa de disolución. Se usaron molinos de molienda fina sobre la griseofulvina, la progesterona, la espironolactona y la diosmina.
- 10 El documento WO 2006/049248 describe un analgésico que comprende como ingrediente efectivo un derivado de morfinao específico, tal como el siguiente compuesto:



- 15 El documento WO 2005/094826 describe un antipruriginoso que comprende un derivado de morfinao específico, tal como el siguiente compuesto:



- 20 El documento WO 2007/055184 describe un agente terapéutico o profiláctico para trastornos funcionales del intestino que comprende un derivado de morfinao específico, tal como el compuesto siguiente:



25 **Divulgación de la invención**

Problemas que la invención trata de resolver

- 30 Existe preocupación de que el compuesto de la invención que no esté finamente molido todavía tenga una baja biodisponibilidad como sustancia activa farmacéutica, ya que su tasa de solubilidad en agua es baja. Por lo tanto, se ha demandado que se obtengan partículas cristalinas finamente molidas apropiadas que tengan una tasa de solubilidad y una biodisponibilidad incrementadas junto con asegurar la estabilidad de almacenamiento del compuesto de la invención.

35 **Medios para resolver el problema**

- 40 Con el fin de resolver el problema anterior, los presentes inventores llevaron a cabo un experimento preliminar para comprobar que la cristalinidad se deteriora drásticamente y se reduce la estabilidad de almacenamiento como sustancia activa farmacéutica cuando el presente compuesto se tritura finamente utilizando un molino de bolas o un mortero y una mano. A continuación, los presentes inventores realizaron estudios exhaustivos para encontrar que, utilizando molinos de energía fluida o molinos de impacto, el compuesto de la invención se puede moler finamente sin ningún impedimento drástico en la cristalinidad, y que, mediante dicha trituración fina, se puede obtener una distribución del diámetro adecuada para mejorar la tasa de solubilidad y la biodisponibilidad como sustancia activa

farmacéutica, asegurando al mismo tiempo la estabilidad de almacenamiento del compuesto de la invención, completando así la presente invención.

5 Es decir, la presente invención proporciona partículas cristalinas de N-(17-ciclopropilmetil-4,5 α -epoxi-3,14-dihidroxi-morfinan-6 β -il)-ftalimida o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, como se expone en la reivindicación 1.

La presente invención proporciona además las partículas cristalinas mencionadas anteriormente obtenidas moliendo finamente el compuesto de la invención con un molino de energía fluida.

10 La presente invención proporciona además un proceso para la producción de las partículas cristalinas de N-(17-ciclopropilmetil-4,5 α -epoxi-3,14-dihidroxi-morfinan-6 β -il)-ftalimida mencionadas anteriormente o una de sus sales farmacéuticamente aceptables que comprende triturar N-(17-ciclopropilmetil-4,5 α -epoxi-3,14-dihidroxi-morfinan-6 β -il)-ftalimida o una de sus sales farmacéuticamente aceptables con un molino de energía fluida o un molino de impacto.

15

Efectos de la invención

20 Las partículas cristalinas finamente molidas del compuesto de la invención o una de sus sales farmacéuticamente aceptables de acuerdo con la presente invención pueden ser una sustancia activa farmacéutica que tiene una alta tasa de solubilidad en agua y una alta biodisponibilidad garantizando al mismo tiempo su estabilidad de almacenamiento. Se espera que la presente invención pueda proporcionar composiciones farmacéuticas con unas propiedades de liberación y estabilidad excelentes.

25

Breve descripción de los dibujos

La Fig. 1 muestra los patrones de difracción de rayos X en polvo del Ejemplo 2. La parte superior e inferior de la Fig. 1 muestran los patrones de difracción de rayos X en polvo después y antes de la molienda fina, respectivamente, tomando el ángulo de difracción 2θ (deg) a lo largo de la abscisa y la intensidad (cuentas) a lo largo de la ordenada.

30 La Fig. 2 muestra los patrones de difracción de rayos X en polvo del Ejemplo Comparativo 3. La parte inferior, la segunda parte inferior, la segunda parte superior y la parte superior de la Fig. 2 muestran los patrones de difracción de rayos X en polvo antes y 1, 3 y 8 horas después de la molienda fina, respectivamente, tomando el ángulo de difracción 2θ (grados) a lo largo de la abscisa y la intensidad (cuentas) a lo largo de la ordenada.

35 La Fig. 3 muestra un gráfico de la liberación obtenida en la evaluación de la tasa de disolución en la Evaluación 5. Los datos del Ejemplo 2, Ejemplo 3, Ejemplo 4, Ejemplo Comparativo 1 y Ejemplo Comparativo 2 se muestran en orden de arriba a abajo, tomando el tiempo (min) a lo largo de la abscisa y la relación de liberación (%) a lo largo de la ordenada.

40

Mejor modo para llevar a cabo la invención

En la presente invención, D50 y D90 son índices para definir la distribución del diámetro de partícula. La distribución del diámetro de las partículas generalmente se denomina distribución del tamaño de partícula. Las partículas se dividen en grupos junto con su tamaño con intervalos apropiados y se mide el peso (volumen) o el número de partículas de las partículas que pertenecen a cada grupo para obtener el número de partícula (frecuencia) de cada grupo. Tomando el número de partícula (frecuencia) a lo largo de la ordenada y tomando el diámetro de partícula a lo largo de la abscisa, se muestra una distribución del diámetro de partícula como histograma, curva de frecuencia, curva acumulativa o similar. En la presente invención, la frecuencia se calculó basándose en el volumen. En la distribución del diámetro de partícula obtenida de esta manera, D50 significa el diámetro de partícula en el punto en el que el volumen que se mide acumulativamente a partir de partículas más pequeñas alcanza el 50 %, es decir, el punto en el que la frecuencia acumulativa de la distribución volumétrica alcanza el 50 %. D90 significa el diámetro de partícula en el punto en el que el volumen que se mide acumulativamente a partir de partículas más pequeñas alcanza el 90 %, es decir, el punto en el que la frecuencia acumulativa de la distribución volumétrica alcanza el 90 %. La frecuencia acumulativa (%) de partículas que tienen un diámetro inferior al diámetro de partícula especificado también se puede calcular a partir de dicho diagrama de distribución.

55

La medición de la distribución del diámetro de partícula de las partículas cristalinas finamente molidas de acuerdo con la presente invención puede llevarse a cabo con un aparato disponible en el mercado usando difracción/dispersión láser basada en la Teoría de Mie. Por ejemplo, la medición se lleva a cabo usando un aparato disponible en el mercado tal como el analizador Malvern (marca registrada) Mastersizer Laser Diffraction Analyzer (Malvern Instruments Ltd.). Este analizador irradia el haz láser de He-Ne y el diodo emisor de luz azul sobre las partículas para obtener un patrón de dispersión de luz que se produce en un detector mediante la irradiación y a continuación analiza el patrón de dispersión de luz de acuerdo con la Teoría de Mie para determinar la distribución del diámetro de las partículas. Aunque la medición puede llevarse a cabo por medición en seco o en húmedo, la Evaluación 1 muestra los resultados que se obtuvieron a partir de la medición en seco. Un ejemplo de las condiciones de medición es el siguiente, que se usó en la Evaluación 1 de la presente invención.

65

Condiciones de medición

Aparato: analizador de distribución del tamaño de partícula basado en la difracción láser Mastersizer 2000 (Malvern)
 Unidad de medición en seco: Scircco 2000

5 Índice de refracción de las muestras: Parte real; 1,810, parte imaginaria; 0
 Tiempo para la medición de la muestra: 1 segundo
 Tiempo para la medición del fondo: 5 segundos

10 Presión: 2,0 bar (200,0 kPa)
 Tasa de alimentación: 40 %

Modelo de análisis: Modo estrecho simple

Cálculo de la sensibilidad: Mejorada

15 Forma de las partículas: Irregular
 Intervalo de análisis: 0,020 a 2000 μm
 Base de la medición de la distribución de tamaño: Volumen

20 El grado de cristalinidad de las partículas cristalinas finamente molidas de acuerdo con la presente invención se calcula a partir de la relación de intensidad integrada de los picos cristalinos y halo amorfo que se extraen de un patrón de difracción de rayos X obtenido por medición de difracción de rayos X.

25 En la medición de difracción de rayos X en polvo, los rayos X se irradiaron sobre una muestra en polvo que fuerza a los electrones en el material de muestra a vibrar, por el que la dispersión de rayos X se produce de una manera coherente. En base a los rayos X coherentemente dispersos, se mide la intensidad de difracción en cada ángulo de difracción. Los datos medidos se expresan como patrón de difracción de rayos X de la intensidad de difracción frente al ángulo de difracción. Un patrón de difracción de rayos X de materiales cristalinos muestra picos triangulares agudos que son únicos y característicos de cada forma cristalina de diversos compuestos. Por otra parte, los materiales amorfos no tienen una regularidad clara en la estructura, sino que tienen una orientación molecular aleatoria, y por lo tanto la intensidad de los rayos X difractados coherentemente es débil, lo que causa un halo de pendiente suave con un máximo difuso. De este modo, según el patrón de difracción de rayos X o el grado de cristalinidad calculado a partir de un patrón de difracción de rayos X, se puede determinar si la muestra es o no un material cristalino.

35 La medición de difracción de rayos X en polvo se puede llevar a cabo usando, por ejemplo, un difractómetro de rayos X en polvo (2200/RINT Ultima + PC) fabricado por Rigaku como se describe en la Evaluación 2 de la presente invención. En la preparación de una muestra de medición, se rellenan 100 mg de un material de muestra en una placa de muestra de vidrio (0,2 mm de profundidad) en condiciones no destructivas y la superficie del material de muestra se nivela utilizando una placa de vidrio para obtener una muestra de medición. Un ejemplo de las condiciones de medición es el siguiente, que se usó en la presente invención.

Condiciones de medición

Fuente de rayos X:	línea de CuK
Salida:	Uso de un monocromador de cristal curvado (grafito)
Rendija de divergencia:	40 kV/50 mA
Rendija de Soller:	1/2 grado
Rendija de dispersión:	10 mm
Rendija de recepción:	1/2 grado
Detector:	0,15 mm
Modo de escaneo:	Contador de centelleo
Intervalo de medición (2 θ):	barrido 2 θ / θ , barrido continuo
Velocidad de escaneo (2 θ):	2 grados a 90 grados
Paso de recuento (2 θ):	2 grados/min
	0,02 grados

45 El grado de cristalinidad se puede calcular por un método de análisis conocido usando patrones de difracción de un material de muestra y la placa de muestra sola (sin material de muestra) y su patrón de diferencia. Por ejemplo, usando un software de análisis de patrones de difracción de rayos X en polvo JADE5.0 producido por MDI, que es un software de análisis disponible en el mercado, se puede calcular el grado de cristalinidad como sigue.

50 **Método de análisis**

- (1) Se suaviza el patrón de diferencia de los patrones de difracción de un material de muestra y la placa de muestra sola (filtro Savitzky-Goray: 19 puntos).
- (2) Para un área de visualización del patrón de diferencia, el eje x: el ángulo de difracción (2 θ) se ajusta entre 2

grados y 90 grados, y el eje y: la intensidad de difracción (cuentas) se ajusta entre 0 y 500.

(3) Los puntos se fijan en ángulos de difracción de 0, 65 y 90 grados, respectivamente, y se dibuja una línea recta paralela al eje x de manera que la línea esté en contacto con el patrón de difracción de diferencia en un intervalo de 65 grados a 90 grados. El área debajo de la línea se determina como fondo.

(4) Se resta el fondo.

(5) Se calcula una intensidad integrada en un intervalo de 4 grados a 60 grados (que corresponde a una suma de la intensidad integrada de picos cristalinos y un halo amorfo: $S_c + S_a$)

(6) Los puntos se fijan en ángulos de difracción de 2, 7, 18, 26, 30, 35, 59, 65 y 90 grados, respectivamente. A 2, 65 y 90 grados, la intensidad de difracción se ajusta como 0, y a 7, 18, 26, 30, 35 y 59 grados, se hace una aproximación por una interpolación cúbica de modo que la fórmula de aproximación esté en contacto con el patrón de diferencia obtenido después de la sustracción del fondo, estimando de este modo un halo amorfo.

(7) Se resta el halo amorfo.

(8) Se calcula la intensidad integrada en un intervalo de 4 grados a 60 grados (que corresponde a la intensidad integrada de los picos cristalinos: S_c).

(9) Se calcula un grado de cristalinidad de acuerdo con la siguiente ecuación.

$$\text{Ecuación: } X_c = (S_c / (S_c + S_a)) \times 100$$

X_c : Grado de cristalinidad (%)

S_c : Intensidad integrada de los picos cristalinos

S_a : Intensidad integrada del halo amorfo

Como partículas cristalinas finamente molidas de N-(17-ciclopropilmetil-4,5 α -epoxi-3,14-dihidroxi-morfinan-6 β -il)-ftalimida o una de sus sales farmacéuticamente aceptables de acuerdo con la presente invención, son especialmente preferidas las que tienen una distribución del diámetro de partícula en la que D50 está dentro de un intervalo de 1 a 30 μm y D90 es no superior a 90 μm y las que tienen una distribución del diámetro de partícula en la que D50 está dentro de un intervalo de 1 a 20 μm y D90 es no superior a 60 μm y las que tienen una distribución del diámetro de partícula en la que D50 está dentro de un intervalo de 3 μm a 15 μm y D90 es no superior a 50 μm . Entre estas, son aún más preferidas las que tienen una distribución del diámetro de partícula en la que D50 está dentro de un intervalo de 3 μm a 10 μm y D90 es no superior a 30 μm . Como alternativa, se prefieren aquellas que tienen una distribución del diámetro de partícula en la que la frecuencia acumulada de la distribución volumétrica ocupada por partículas que tienen un diámetro de partícula basado en el volumen es no superior a 15 μm no es inferior al 40 %, preferentemente no inferior al 50 %. El grado de cristalinidad de las partículas no es inferior al 85 %, preferentemente no inferior al 90 %.

Las partículas de compuestos orgánicos obtenidas por un proceso de molienda en seco de tipo energía de fluido convencional, que se utiliza para la molienda fina en la presente invención, tienen D50 de no menos de 1 μm . En los casos en los que se utilizan procesos de molienda en húmedo específicos tales como un proceso que utiliza un nanomizador, que también se sabe que se usan para la molienda fina, se puede obtener un polvo fino que tiene D50 en tamaño nanométrico. Sin embargo, es necesario separar los medios utilizados en la molienda del polvo obtenido.

El proceso de molienda fina de la presente invención es un proceso por el cual se obtienen partículas finamente molidas mientras se mantiene la cristalinidad del compuesto de la invención o una de sus sales farmacéuticamente aceptables (en adelante, también denominadas "especies del compuesto de la invención"). En el proceso preferentemente se utilizan molinos de energía fluida tales como un molino de chorro o molinos de impacto tales como un molino de martillos. Se prefiere aún más que en el proceso se utilicen molinos de energía fluida, en especial preferentemente un molino de chorro.

Las propiedades de los productos molidos de las especies del compuesto de la invención obtenidas por el proceso anteriormente mencionado pueden distinguirse claramente de las propiedades de las obtenidas por un proceso de molienda tipo tambor usando fricción física o mecánica. Cuando las especies del compuesto de la invención se molieron finamente usando un molino de bolas, que es un molino de tambor, el grado de cristalinidad de las partículas obtenidas fue inferior al 80 %, y por lo tanto no se pudo mantener la cristalinidad, lo que reveló que los procesos de molienda fina usando un molino de tambor no se pueden usar para triturar las especies del compuesto de la invención.

En el tipo de energía fluida, utilizando una energía de fluido del aire comprimido, un compuesto queda atrapado en una corriente de chorro sónica que se sopla a alta velocidad y a alta presión, y se muelen mediante la colisión de las partículas del compuesto entre sí. Como aire, no solo se puede usar aire a temperatura ambiente, sino también aire caliente calentado y aire frío refrigerado con nitrógeno líquido o similar. Puesto que los molinos de tipo de energía fluida generalmente tienen una mayor potencia de molienda que los molinos de tipo de impacto, se pueden obtener partículas muy finas que tienen D50 de varios μm . Ejemplos específicos del molino de chorro incluyen SK Jet-O-Mill [JOM-0101, JOM-0202] (fabricado por Seishin Enterprise), Single Track Jet Mill [FS-4] (fabricado por Seishin Enterprise), Co-Jet Por Seishin Enterprise), el modelo Counter Jet Mill AFG (fabricado por Hosokawa Micron) y el modelo Spiral Jet Mill AS (fabricado por Hosokawa Micron).

Los molinos de tipo de impacto se clasifican ampliamente en 3 tipos, es decir, molinos de tipo discos giratorios, molinos de tamiz, y molinos de tipo centrifugación. En muchos casos, las partículas que se pueden obtener por estos medios tienen D50 de varias docenas de μm . Los molinos de tipo disco giratorio tienen un disco giratorio como rotor, cuyo disco comprende pasadores o bordes. Cuando el rotor gira a alta velocidad, los pasadores o los bordes golpean un material de muestra, y el material de muestra es molido al cortarse, cizallarse y aplastarse. Los molinos de tamiz mueven un material de muestra cortando y cizallándolo con martillos que giran a alta velocidad. Los molinos de centrifugación mueven un material de muestra por la fuerza de impacto que se produce cuando las placas de impacto que giran a alta velocidad golpean el material de muestra que está siendo transportado en dirección axial por el flujo de aire. Ejemplos específicos del molino de impacto incluyen un molino de martillos [TASM-1], Fine Impact Mill UPZ (batidor de placas: fabricado por Hosokawa Micron) y Atomizer (fabricado por Fuji Paudal).

En el caso de SK Jet-O-Molino [JOM-0101], las condiciones de servicio varían en función del modelo de molino a utilizar, el lote de la sustancia activa farmacéutica y similares, y la molienda preferentemente es a una presión de aire de 0,2 a 1 MPa (G), más preferentemente de 0,3 a 0,8 MPa (G), que es una presión de alimentación de una sustancia activa sin moler en el sistema de molienda (en lo sucesivo simplemente denominada "presión de alimentación"). Aunque la presión de dos boquillas de aire de molienda (G) (denominadas independientemente como boquilla G1 y boquilla G2 por conveniencia) puede ser de 0 a 1 MPa, ya que pueden estar cerradas en algunos casos, generalmente se prefiere que la presión de las boquillas G sea de 0,2 a 0,8 MPa (G), más preferentemente de 0,3 a 0,7 MPa (G) durante la molienda. El diámetro de las boquillas G1 y G2 se puede seleccionar apropiadamente dependiendo de la escala de trituración, y preferentemente es de 1,0 a 3,0 mm de diámetro, más preferentemente de 1,2 a 2,5 mm de diámetro. La velocidad de alimentación de la sustancia activa farmacéutica sin moler se puede seleccionar, dependiendo de la escala de la molienda, dentro de un intervalo tal que el material molido se pueda descargar fuera del sistema sin bloqueo. Sin embargo, la presión de alimentación del molino y la presión de las boquillas G se pueden seleccionar libremente de forma independiente respecto al intervalo antes mencionado, siempre que se pueda asegurar la resistencia mecánica, la seguridad durante el funcionamiento y similares.

La biodisponibilidad (BA) es, según el glosario de términos farmacéuticos proporcionado por la Sociedad Farmacéutica de Japón, un índice sobre cuánta cantidad de fármaco administrado (producto farmacológico) se incorpora en la circulación sistémica y ejerce sus efectos, y se expresa por el grado de biodisponibilidad (en los casos en que el fármaco se incorpora a la circulación sistémica) y la tasa de biodisponibilidad. De acuerdo con 21 CFR 320.1 (Código de Regulaciones Federales), la BA se define como "la tasa y el grado en el que el ingrediente activo o el resto activo se absorbe de un producto farmacológico y está disponible en el sitio de acción". Este concepto se basa en la idea de que "los efectos farmacológicos se pueden evaluar por la concentración del fármaco en el sitio de acción y el tiempo transcurrido de su aparición en el mismo". Sin embargo, generalmente es difícil medir la concentración del fármaco en el sitio de acción. Por lo tanto, en casos en los que fármacos que se pretende que se absorban en el torrente sanguíneo estén disponibles en el sitio de acción, la BA se evalúa por la concentración plasmática y el tiempo transcurrido en lugar de la concentración en el sitio activo y el tiempo transcurrido, porque la tasa y el grado en que los fármacos se absorben en el torrente sanguíneo tienen una gran importancia para la tasa y el grado en que los fármacos alcanzan el sitio activo. La tasa y el grado se evalúan por la C_{max} (concentración máxima en sangre) en la sangre circulante y el AUC (área bajo la curva).

En general, en lo que respecta a las propiedades de liberación y de biodisponibilidad de los fármacos, existen algunos casos en los que las formas de dosificación de liberación inmediata de la sustancia activa se pueden considerar de bajo riesgo de no equivalencia de biodisponibilidad en seres humanos si las formas de dosificación tienen una propiedad de liberación tan alta que no menos del 85 % de la cantidad marcada de la sustancia farmacológica se disuelve en 15 a 30 minutos en una evaluación de disolución según, por ejemplo, el ensayo de disolución por el método de las paletas descrito en la farmacopea japonesa o en la Farmacopea europea o de EE. UU. (Referencia, Guía para la Industria: Exención de estudios de biodisponibilidad y bioequivalencia in vivo para formas de dosificación oral sólidas de liberación inmediata basadas en un sistema de clasificación de biofarmacéuticos, FDA de EE. UU. (CDER), agosto de 2000). Basándose en esta visión, en la presente invención, se prepararon comprimidos de ensayo que contenían lactosa y estearato de magnesio, que se incluyen en los aditivos representativos de formas de dosificación sólidas, y se evaluó la tasa de disolución de los comprimidos de ensayo de acuerdo con el método de las paletas (velocidad de las paletas: 50 rpm) descrito en la farmacopea japonesa. Se consideró que los comprimidos que mostraban la propiedad de liberación que no menos del 85 % de la cantidad marcada de la sustancia activa disuelta en 15 a 30 minutos tenían una propiedad de liberación lo suficientemente alta para asegurar los efectos farmacológicos prescritos.

Se debe entender que, aunque el compuesto de la invención N-(17-ciclopropilmetil-4,5 α -epoxi-3,14-dihidroximorfinan-6 β -il)-ftalimida *per se* ya se ha descrito junto con su método de síntesis (Bibliografía no patente 1) y se puede sintetizar fácilmente por un método conocido, su método de síntesis no está limitado a los mismos. Por ejemplo, la sustancia activa farmacéutica sin moler de las especies del compuesto de la invención se puede obtener por el método descrito en el Ejemplo Comparativo 2 a continuación, y, usándolo, se pueden producir las partículas molidas finas cristalinas de la presente invención. Ejemplos preferidos de la sal farmacéuticamente aceptable incluyen sales de ácidos inorgánicos tales como sal del ácido clorhídrico, sal del ácido sulfúrico, sal del ácido nítrico,

- 5 sal del ácido bromhídrico, sal del ácido yodhídrico y sal del ácido fosfórico; sales de ácidos carboxílicos orgánicos tales como sal del ácido acético, sal del ácido láctico, sal del ácido cítrico, sal del ácido oxálico, sal del ácido glutárico, sal del ácido málico, sal del ácido tartárico, sal del ácido fumárico, sal del ácido mandélico, sal del ácido maleico, sal del ácido benzoico y sal del ácido ftálico; y sales de ácidos sulfónicos orgánicos tales como sal del ácido metanosulfónico, sal del ácido etanosulfónico, sal del ácido bencenosulfónico, sal del ácido p-toluenosulfónico y sal del ácido alcanforsulfónico. Entre estos, se prefieren la sal del ácido clorhídrico, la sal del ácido bromhídrico, la sal del ácido fosfórico, la sal del ácido tartárico, la sal del ácido metanosulfónico y similares, pero la sal no está restringida a los mismos.
- 10 Las partículas cristalinas finamente molidas de la presente invención y la composición farmacéutica que contiene las partículas como ingrediente eficaz se pueden usar como producto farmacéutico, por ejemplo, como agente terapéutico o profiláctico para la frecuencia urinaria o incontinencia urinaria, un antipruriginoso, un analgésico, un agente terapéutico o profiláctico para el trastorno funcional del intestino, tal como el síndrome del intestino irritable, y un antitusivo.
- 15 En los casos en que las partículas de la presente invención se usan clínicamente como fármaco, el fármaco puede consistir solo en las partículas de la presente invención, o apropiadamente puede contener aditivos tales como vehículos, estabilizantes, conservantes, agentes tamponantes, solubilizantes, emulsionantes, diluyentes y agentes isotónicos. El fármaco puede producirse mediante un método convencional que utilice adecuadamente estos vehículos farmacéuticos. Sus modos de administración incluyen preparaciones orales tales como comprimidos, cápsulas, gránulos, polvos y jarabes; preparaciones parenterales tales como soluciones para inyección, supositorios y soluciones; y preparaciones tópicas tales como ungüentos, cremas y parches. Estas composiciones se pueden producir de acuerdo con métodos convencionales.
- 20 La composición farmacéutica que contiene las partículas de la presente invención como ingrediente eficaz preferentemente puede contener las partículas de la presente invención en una cantidad del 0,00001 al 90 % en peso, más preferentemente del 0,0001 al 70 % en peso. Aunque la dosis de administración se puede seleccionar apropiadamente dependiendo del síntoma, la edad, el peso corporal, el método de administración y similares, la dosis del componente eficaz por adulto y día puede ser de 0,1 µg a 1 g en el caso de la administración por inyección, de 1 µg a 10 g en el caso de la administración oral, y puede administrarse de una vez o dividida en varias veces.
- 25
- 30

Ejemplos

35 La presente invención se describirá ahora prácticamente a modo de Ejemplos y sus Ejemplos Comparativos. El término "sustancia activa farmacéutica sin moler", tal como se utiliza en los Ejemplos y Ejemplos Comparativos a continuación, se refiere a la sustancia activa farmacéutica sin moler de N-(17-ciclopropilmetil-4,5α-epoxi-3,14-dihidroxi-morfinan-6β-il)-ftalimida (Compuesto 1) obtenido en el Ejemplo Comparativo 2.

40 Ejemplos 1 a 5 y Ejemplo Comparativo 1: Molienda con molino de energía fluida (1)

45 La sustancia activa farmacéutica sin moler se molió usando el SK Jet-O-Mill (JOM-0101: fabricado por Seishin Enterprise). La presión de aire y el diámetro de la boquilla se fijaron, como condiciones de molienda, como se muestra en la Tabla 1. La cantidad de alimentación de la sustancia activa farmacéutica sin moler y la cantidad de sustancia activa farmacéutica molida obtenida también se muestran en la Tabla 1.

Tabla 1 Molienda con SK Jet-O-Mill

		Ejemplo 1	Ejemplo 2	Ejemplo 3	Ejemplo 4	Ejemplo 5	Ejemplo Comparativo 1
Presión del aire	Presión de la alimentación [MPa (G)]	0,50	0,50	0,30	0,40	0,60	0,40
	Presión G1 [MPa (G)]	0,45	0,45	0,30	PARADA	0,60	PARADA
	Presión G2 [MPa (G)]	0,45	0,45	0,30	0,40	0,60	PARADA
Boquilla	G1 [mm de diámetro]	2,2	2,2	1,9	-	1,9	-
	G2 [mm de diámetro]	2,2	2,2	1,9	1,9	1,9	-
Cantidad de alimentación de sustancia farmacéutica activa sin moler [g]		467	196	100	288	600	299
Cantidad de sustancia farmacéutica activa molida obtenida [g]		435	159	75,6	251	454	221

Ejemplo 6: Molienda con un molino de energía fluida (2)

La sustancia activa farmacéutica sin moler se molió utilizando un molino de chorro pulverizador Co-Jet (α -mkII: fabricado por Seishin Enterprise). Bajo una presión de boquilla de 0,5 MPa, se introdujeron 10 g de la sustancia activa farmacéutica sin moler en el molino de chorro y se molieron durante 2 minutos.

Ejemplo 7: Molienda con un molino de energía fluida (3)

La sustancia activa farmacéutica sin moler se molió usando un molino Single Track Jet Mill (FS-4: fabricado por Seishin Enterprise). La presión de aire se fijó, como condición de molienda, como se muestra en la Tabla 2. La cantidad de alimentación de la sustancia activa farmacéutica sin moler y la cantidad de sustancia activa farmacéutica molida obtenida también se muestran en la Tabla 2.

Tabla 2 Molienda Single Track Jet Mill

	Ejemplo 7
Presión del aire [MPa (G)]	0,45
Cantidad de alimentación de sustancia activa farmacéutica sin moler [g]	160
Cantidad de sustancia activa farmacéutica molida obtenida [g]	130

Ejemplo 8 a 9: Molienda con molino de impacto

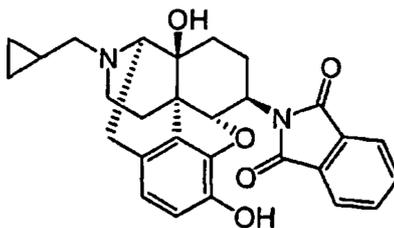
La sustancia activa farmacéutica sin moler se molió usando un molino de martillos (TASM-1). El tamaño de malla y la velocidad de rotación se fijaron, como condiciones de molienda, como se muestra en la Tabla 3. La cantidad de alimentación de la sustancia activa farmacéutica sin moler y la cantidad de sustancia activa farmacéutica molida obtenida también se muestran en la Tabla 3.

Tabla 3 Molienda con molino de martillo

	Ejemplo 8	Ejemplo 9
Número de lote de sustancia activa farmacéutica molida		
Tamaño de malla [mm de diámetro]	1,0	0,5
Velocidad de rotación [rpm]	12000	12000
Cantidad de alimentación de sustancia activa farmacéutica sin moler [g]	100	100
Cantidad de sustancia activa farmacéutica molida obtenida [g]	81	83

Ejemplo Comparativo 2

Producción de una sustancia activa farmacéutica sin moler de N-(17-ciclopropilmetil-4,5 α -epoxi-3,14-dihidroximorfina-6 β -il)-ftalimida (Compuesto 1)



Compuesto 1

(1) Producción de cristales en bruto

A 3,52 kg de 6 β -naltrexamina y 20,1 kg de ácido acético, se le añadieron 1,68 kg de anhídrido ftálico, y la mezcla resultante se agitó a una temperatura interna de 85-90 °C durante 4 horas bajo atmósfera de nitrógeno. Después de enfriar la solución de reacción a 25°C, se añadieron 81,3 kg de THF y una solución acuosa de carbonato de sodio (una solución de 21,2 kg de carbonato de sodio en 85,0 kg de agua), y la mezcla se agitó durante 1 hora, seguido de neutralización. A la mezcla de reacción se le añadieron 44,0 kg de acetato de etilo y 23,6 kg de THF para extraerlo. La capa orgánica se lavó con 31,0 kg de agua, y a continuación se concentró a presión reducida para separar por destilación 109 kg de la misma. Al residuo se le añadieron 42,6 kg de acetato de etilo, y la mezcla se concentró a presión reducida. Esta operación se repitió 8 veces para llevar a cabo la deshidratación azeotrópica. A continuación, se añadieron 42,6 kg de THF al residuo y la mezcla se concentró a presión reducida. Esta operación se repitió 4 veces para sustituir el disolvente con THF. Al residuo se le añadieron 50,7 kg de THF, y la mezcla resultante se agitó a una temperatura interna de 50-60 °C durante 30 minutos, seguido de filtración a través de papel de filtro para

eliminar la materia extraña. A la solución residual se le añadieron 49,3 kg de acetato de etilo, y la mezcla se concentró a presión reducida para separar por destilación 102 kg de la misma. Al residuo se le añadieron 42,6 kg de acetato de etilo, y la mezcla se concentró a presión reducida. Esta operación se repitió 4 veces. Los cristales generados se recuperaron por filtración y se lavaron con 7,7 kg de acetato de etilo. Los cristales lavados se secaron bajo vacío para obtener 4,0 kg de cristales en bruto del Compuesto 1.

(2) Producción de la sustancia activa farmacéutica sin moler

Una mezcla de 35,2 kg de cristales en bruto del Compuesto 1 y 2347 kg de 2-butanol se calentó a reflujo durante 1 hora bajo atmósfera de nitrógeno, y a continuación se concentró bajo presión normal, mientras se calienta la mezcla para separar por destilación 1802 kg de 2-butanol. La mezcla concentrada se enfrió hasta temperatura ambiente durante 3 horas, y a continuación se agitó durante 1 hora. Los cristales generados se recuperaron por filtración y se lavaron con 42,3 kg de 2-butanol. Los cristales lavados se secaron bajo vacío para obtener 34,1 kg de sustancia activa farmacéutica sin moler del Compuesto 1.

Ejemplo Comparativo 3: Molienda con molino de tambor (1)

Usando el molino de bolas de mesa (modelo V-2M: fabricado por Irie Shokai), que es un molino de tambor, se molieron 22,4 g de la sustancia activa farmacéutica sin moler. Se tomaron muestras alícuotas del polvo 1, 3, y 8 horas después de la molienda, y las muestras se sometieron a medición de difracción de rayos X en polvo. Los resultados se muestran en la Fig. 2. Los picos agudos de la difracción de rayos X desaparecieron con el paso del tiempo después de la molienda. Ocho horas después de la molienda, no se encontraron picos de difracción de rayos X y se observó un halo amorfo, lo que indica que la sustancia activa molida se convierte en un material amorfo.

Ejemplos Comparativos 4, 5 y 6: Molienda con molino de tambor (2)

Usando el molino de bolas de mesa (modelo V-2M: fabricado por Irie Shokai), que es un molino de tambor, se molieron 10 g de la sustancia activa farmacéutica sin moler durante 3 minutos (Ejemplo Comparativo 4), 6 minutos (Ejemplo Comparativo 5) o 7 minutos (Ejemplo Comparativo 6). Los productos molidos de la sustancia activa obtenida en este experimento, que se adhieren a la pared interior del molino y a la superficie de las bolas, mostraron una agregación pesada a medida que se incrementaba el tiempo del tratamiento de la molienda.

Ejemplo Comparativo 7

La sustancia activa farmacéutica sin moler se molió usando un mortero y una mano de mortero.

Evaluación 1: Medición de la distribución del diámetro de partícula

La distribución del diámetro de partícula del compuesto de la invención se midió por medición en seco utilizando un analizador de distribución del tamaño de partículas (Mastersizer 2000, fabricado por Malvern). La D50 y la D90 se calcularon como índice de la distribución del diámetro de partícula.

Evaluación 2: Comprobación del estado cristalino y medida de la cristalinidad

Para la comprobación del estado cristalino y la medición del grado de cristalinidad, se llevó a cabo la medición de difracción de rayos X en polvo usando un analizador de difracción de rayos X en polvo (2200/RINT Ultima + PC) fabricado por Rigaku.

Se midieron las difracciones de rayos X en polvo de las sustancias activas farmacéuticas molidas obtenidas en los Ejemplos 1 a 9 para comprobar que todas sustancias activas farmacéuticas molidas que se molieron con un molino de energía de fluido o un molino de impacto tenían un patrón de difracción de rayos X agudo con una forma cristalina retenida. El patrón de difracción de rayos X en polvo del Ejemplo 2 se muestra en la Fig. 1 como gráfico representativo. El grado de cristalinidad se muestra en la Tabla 4 a continuación. Se confirmó que toda la sustancia activa farmacéutica molida tenía una cristalinidad no inferior al 80 %. Los resultados de la medición de la distribución del diámetro de partícula también se muestran en la Tabla 4. Todas las sustancias activas farmacéuticas molidas obtenidas por los métodos descritos en los Ejemplos 1 a 9 tenían una D50 dentro de un intervalo de 1 a 20 µm y una D90 no superior a 60 µm.

Tabla 4 Distribución del diámetro de partícula medida y cristalinidad de la sustancia activa farmacéutica pulverizada

	Distribución del diámetro de partícula		Grado de cristalinidad (%)
	D50 (µm)	D90 (µm)	
Ejemplo 1	4,25	9,14	89
Ejemplo 2	6,23	12,4	89
Ejemplo 3	9,89	29,4	94

Ejemplo 4	14,6	47,8	96
Ejemplo 5	7,83	16,0	90
Ejemplo 6	5,13	11,2	88
Ejemplo 7	5,67	16,1	87
Ejemplo 8	11,8	35,3	92
Ejemplo 9	11,5	30,9	89

La distribución del diámetro de partícula y el grado de cristalinidad de la sustancia activa farmacéutica obtenida en los Ejemplos Comparativos 1 a 7 se muestran en la Tabla 5.

5

Tabla 5 Distribución del diámetro de partículas medida y cristalinidad

	Distribución del diámetro de partícula		Grado de cristalinidad (%)
	D50 (µm)	D90 (µm)	
Ejemplo Comparativo 1	32,4	110	97
Ejemplo Comparativo 2	64,0	173	93
Ejemplo Comparativo 4	17,1	168	82
Ejemplo comparativo 5	19,2	246	71
Ejemplo Comparativo 6	23,0	436	61
Ejemplo Comparativo 7	-	-	73

Evaluación 3: Estabilidad de almacenamiento (1)

10 Para la comparación de la estabilidad de almacenamiento, la sustancia activa farmacéutica molida del Ejemplo 6 (cristalinidad 88 %) que se molió con un molino de chorro pulverizador Co-jet (α -MkII: fabricado por Seishin Enterprise) y la del Ejemplo Comparativo 7 (cristalinidad 73 %) que se molió con un mortero y mano de mortero se dejaron bajo unas condiciones de almacenamiento de 60 °C/75 % de RH abiertas, y el contenido de la sustancia activa farmacéutica se analizó por HPLC 0,5 y 2 meses después del inicio del almacenamiento (Tabla 6). Como resultado, en comparación a la del Ejemplo 6, la sustancia activa farmacéutica molida del Ejemplo Comparativo 7

15 con una baja cristalinidad mostró una notable disminución en el contenido de sustancia activa farmacéutica a medida que transcurría el tiempo desde el inicio del almacenamiento, y su estabilidad de almacenamiento se rebajó en gran medida. Por lo tanto, se reveló que hay una gran diferencia en la estabilidad de partículas cristalinas finamente molidas del compuesto de la invención en la frontera entre partículas con una cristalinidad del 73 % y el 88 %.

Tabla 6 Estabilidad al almacenamiento

		Al inicio del almacenamiento	0,5 meses después	2 meses después
Sustancia activa farmacéutica molida del Ejemplo 6 (cristalinidad del 88 %)	Contenido de sustancia activa farmacéutica por HPLC (%)	99,39	99,15	99,09
	Grado reducción en base al inicio del almacenamiento	-	1,39	1,49
Sustancia activa farmacéutica molida del Ejemplo 7 (cristalinidad del 73 %)	Contenido de sustancia activa farmacéutica por HPLC (%)	99,30	98,85	98,51
	Grado reducción en base al inicio del almacenamiento	-	1,64	2,13
Grado de Disminución = (100 - Contenido de sustancia activa farmacéutica después del almacenamiento (%))/(100 - Contenido de sustancia activa farmacéutica al inicio del almacenamiento (%))				

Evaluación 4: Estabilidad al almacenamiento (2)

Para la comparación de la estabilidad de almacenamiento, la sustancia activa farmacéutica molida del Ejemplo Comparativo 4 (molida durante 3 min), del Ejemplo Comparativo 5 (molida durante 6 min) y del Ejemplo Comparativo 6 (molida durante 7 minutos), todas ellas que se molieron con un molino de bolas de mesa (modelo V-2M: fabricado por Irie Shokai), se dejaron en condiciones de almacenamiento de 60 °C/75 % RH abierta, y la cantidad total de sustancias relacionadas se analizó por HPLC 0,5 y 2 meses después del inicio del almacenamiento (Tabla 7). Como resultado, la sustancia activa farmacéutica molida con una cristalinidad más alta presentaba menos sustancias relacionadas 0,5 y 2 meses más tarde y por lo tanto tenía una mejor estabilidad de almacenamiento. En particular, el Ejemplo Comparativo 4 tenía una excelente estabilidad de almacenamiento con no más del 1,00 % de sustancias relacionadas 2 meses más tarde. Por lo tanto, se reveló que hay una gran diferencia en la estabilidad de partículas cristalinas finamente molidas del compuesto de la invención en la frontera entre las partículas con una cristalinidad del 71 % y el 82 %.

Tabla 7 Estabilidad de almacenamiento

Sustancia farmacéutica activa	Grado de cristalinidad (%)	Cantidad total de sustancias relacionadas (%)		
		Al inicio del almacenamiento	0,5 meses después	2 meses después
Ejemplo Comparativo 4	82	0,23	0,38	0,59
Ejemplo Comparativo 5	71	0,24	0,61	1,07
Ejemplo Comparativo 6	61	0,24	0,67	1,27

Evaluación 5: Evaluación de la tasa de disolución

Para la evaluación de la tasa de disolución, se prepararon comprimidos de ensayo utilizando la sustancia activa farmacéutica con una distribución del diámetro de partícula diferente (Ejemplo 2, Ejemplo 3, Ejemplo 4, Ejemplo Comparativo 1, y Ejemplo Comparativo 2), y se realizó un ensayo de disolución sobre los comprimidos de ensayo. El ensayo de disolución se llevó a cabo de acuerdo con la Farmacopea Japonesa, 14a edición, 2º Ensayo de Disolución, Método de Paletas, usando tampón de fosfato a pH 6,0 como fluido de ensayo a 50 rpm. La relación de liberación se midió 5, 10, 15, 30 minutos después del inicio del ensayo y se calcula por el método de HPLC. La Fig. 3 muestra un gráfico de la relación de liberación frente al transcurso del tiempo. Los resultados muestran que las sustancias activas farmacéuticas de los Ejemplos 2, 3 y 4 tenían una relación de liberación de no menos del 80 % 30 minutos más tarde, que era más alta que la relación de liberación de las sustancias activas farmacéuticas de los Ejemplos Comparativos 1 y 2, y por lo tanto tenía una alta tasa de disolución de la sustancia activa farmacéutica.

La Tabla 8 muestra D50 y D90 de la distribución del diámetro de partícula de la sustancia activa farmacéutica utilizada, y la frecuencia acumulada (%) de la distribución volumétrica que fue ocupada por las partículas con un diámetro de partícula basado en el volumen no superior a 15 (µm). Estos resultados revelaron que hay una gran diferencia en la tasa de disolución de las partículas cristalinas finamente molidas del compuesto de la invención en la frontera entre partículas con una D50 de 14,6 µm y 32,4 µm, y en la frontera entre las partículas con una D90 de 47,8 µm y 110 µm. En cuanto a la frecuencia acumulada (%) de la distribución volumétrica que está ocupada por partículas con un diámetro de partícula basado en el volumen no superior a 15 (µm), también se reveló que hay una gran diferencia en la tasa de disolución de las partículas cristalinas finamente molidas del compuesto de la invención en la frontera entre las partículas con la frecuencia acumulada (%) del 23,3 % y el 51,7 %.

Tabla 8 Relación de liberación (%) y distribución del diámetro de partículas

Sustancia farmacéutica activa	Distribución del diámetro de partículas		Frecuencia acumulada de la distribución volumétrica que está ocupada por partículas con un diámetro de partícula basado en el volumen de 15 (µm) o inferior (%)
	D50 (µm)	D90 (µm)	
Ejemplo 2	6,23	12,4	96,3
Ejemplo 3	9,89	28,4	70,8
Ejemplo 4	14,6	47,8	51,7
Ejemplo Comparativo 1	32,4	110	23,3
Ejemplo Comparativo 2	64,0	173	9,4

Los comprimidos de ensayo se prepararon como sigue. Esto es, 10 mg de la sustancia activa farmacéutica, 119,35 mg de lactosa (DMV, Pharmatose 200M) y 0,65 mg de estearato de magnesio (Taihei Chemical Industrial) se mezclaron suavemente de manera que los cristales de la sustancia activa no deben romperse, y 130 mg de la

mezcla física obtenida se comprimieron a 70 kgf/cm² durante 15 segundos para formar comprimidos de ensayo.

Evaluación 6: Concentración plasmática de los fármacos cuando se administran a perros

- 5 Los principios activos farmacéuticos con una distribución del diámetro de partícula diferente (Ejemplo 2 y Ejemplo Comparativo 2) se administraron por vía oral (10 mg/kg) a 3 perros beagle machos, y se recogieron muestras de sangre en cada punto de tiempo para medir la concentración de medicamento en el plasma. Los parámetros farmacocinéticos se muestran en la Tabla 9. Los resultados muestran que, en comparación con la sustancia activa farmacéutica (Ejemplo 2) con un diámetro de partícula pequeño, la sustancia activa farmacéutica (Ejemplo Comparativo 2) con un diámetro de partícula grande tenía un AUC y una Cmax bajas, que indica que la concentración de fármaco en el plasma era baja. La distribución del diámetro de partícula de las sustancias activas farmacéuticas usadas se muestra en la Tabla 9. Los resultados revelaron que existe una diferencia en la biodisponibilidad entre partículas con una D50 de 6,23 µm y las de 64,0 µm, y entre las partículas con una D90 de 12,4 µm y las que tienen 173 µm, lo que indica que se prefieren dichas partículas que están molidas más finamente.
- 10
- 15

Tabla 9

	Concentración del fármaco en plasma, media (desviación típica)		Distribución del diámetro de partículas	
	AUC 0-24 h (ng · h/ml)	Cmax (ng/ml)	D50 (µm)	D90 (µm)
Ejemplo 2	180,3 (40,9)	18,4 (7,2)	6,23	12,4
Ejemplo Comparativo 2	44,5 (25,4)	4,8 (1,8)	64,0	173

REIVINDICACIONES

1. Partículas cristalinas de N-(17-ciclopropilmetil-4,5 α -epoxi-3,14-dihidroxi-morfinan-6 β -il)-ftalimida o una de sus sales farmacéuticamente aceptables,
- 5 obteniéndose las partículas cristalinas moliendo finamente N-(17-ciclopropilmetil-4,5 α -epoxi-3,14-dihidroxi-morfinan-6 β -il)-ftalimida cristalina o una de sus sales farmacéuticamente aceptables con un molino de energía fluida o un molino de impacto,
- 10 teniendo las partículas cristalinas un grado de cristalinidad de no menos del 85 %; y siendo las partículas cristalinas de cualquiera del siguiente tipo (a) o el siguiente tipo (b):
- (a) partículas cristalinas que tienen una distribución del diámetro de partícula en la que un diámetro de partícula (D50) en el punto en el que la frecuencia acumulativa de la distribución volumétrica calculada de forma acumulativa de partículas que tienen un diámetro más pequeño alcanza el 50 % está dentro de un intervalo de 1 a 30 μm , y un diámetro de partícula (D90) en el punto en el que la frecuencia acumulativa de la distribución volumétrica calculada de partículas que tienen un diámetro más pequeño alcanza el 90 % es no superior a 90 μm ;
- 15 (b) partículas cristalinas que tienen una distribución del diámetro de partícula en la que la frecuencia acumulativa de la distribución volumétrica ocupada por partículas que tienen un diámetro de partícula basado en el volumen no superior a 15 μm es no inferior al 40 %.
- 20 2. Las partículas cristalinas de acuerdo con la reivindicación 1, que son partículas cristalinas de N-(17-ciclopropilmetil-4,5 α -epoxi-3,14-dihidroxi-morfinan-6 β -il)-ftalimida.
3. Las partículas cristalinas de acuerdo con las reivindicaciones 1 o 2, en las que las partículas cristalinas son de tipo (a) y tienen una distribución del diámetro de partículas en la que D50 está dentro de un intervalo de 1 a 20 μm y D90 es no superior a 60 μm .
- 25 4. Las partículas cristalinas de acuerdo con las reivindicaciones 1 o 2, en las que las partículas cristalinas son de tipo (a) y tienen una distribución del diámetro de partícula en la que D50 está dentro de un intervalo de 3 a 15 μm y D90 es no superior a 50 μm .
- 30 5. Las partículas cristalinas de acuerdo con las reivindicaciones 1 o 2, en las que las partículas cristalinas son de tipo (a) y tienen una distribución del diámetro de partícula en la que D50 está dentro de un intervalo de 3 a 10 μm y D90 es no superior a 30 μm .
- 35 6. Las partículas cristalinas de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, que se obtienen moliendo finamente N-(17-ciclopropilmetil-4,5 α -epoxi-3,14-dihidroxi-morfinan-6 β -il)-ftalimida cristalina con un molino de energía fluida o un molino de impacto.
- 40 7. Un proceso para producir partículas cristalinas de N-(17-ciclopropilmetil-4,5 α -epoxi-3,14-dihidroxi-morfinan-6 β -il)-ftalimida o una de sus sales farmacéuticamente aceptables de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, que comprende la molienda de N-(17-ciclopropilmetil-4,5 α -epoxi-3,14-dihidroxi-morfinan-6 β -il)-ftalimida o una de sus sales farmacéuticamente aceptables con un molino de energía fluida.
- 45 8. Un proceso de acuerdo con la reivindicación 7, en donde el proceso sirve para la producción de partículas cristalinas de N-(17-ciclopropilmetil-4,5 α -epoxi-3,14-dihidroxi-morfinan-6 β -il)-ftalimida de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, comprendiendo el proceso la molienda de N-(17-ciclopropilmetil-4,5 α -epoxi-3,14-dihidroxi-morfinan-6 β -il)-ftalimida con un molino de energía fluida.

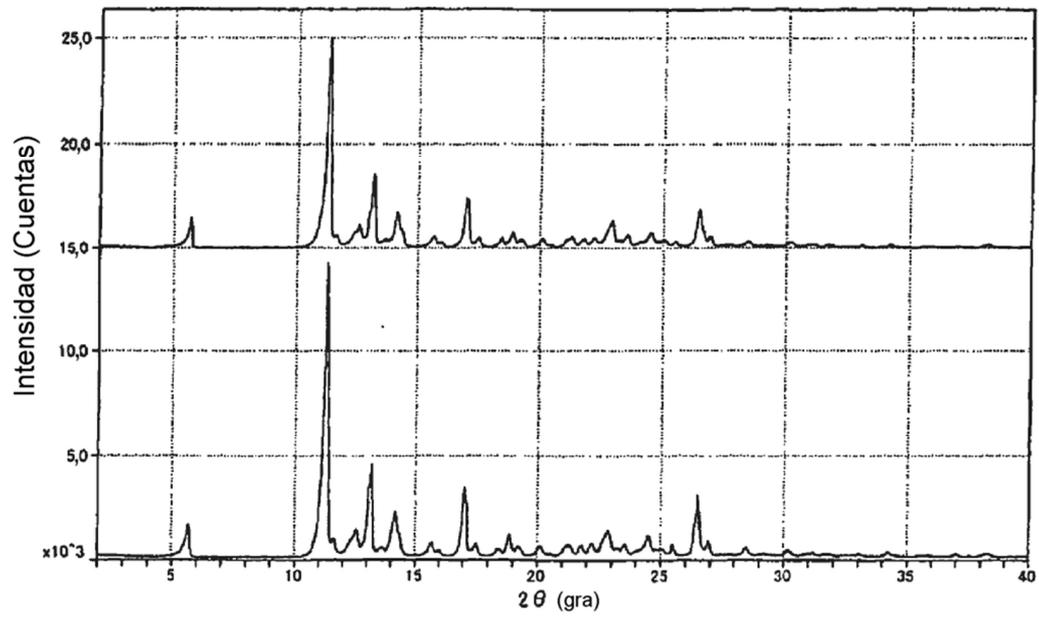


Fig.1

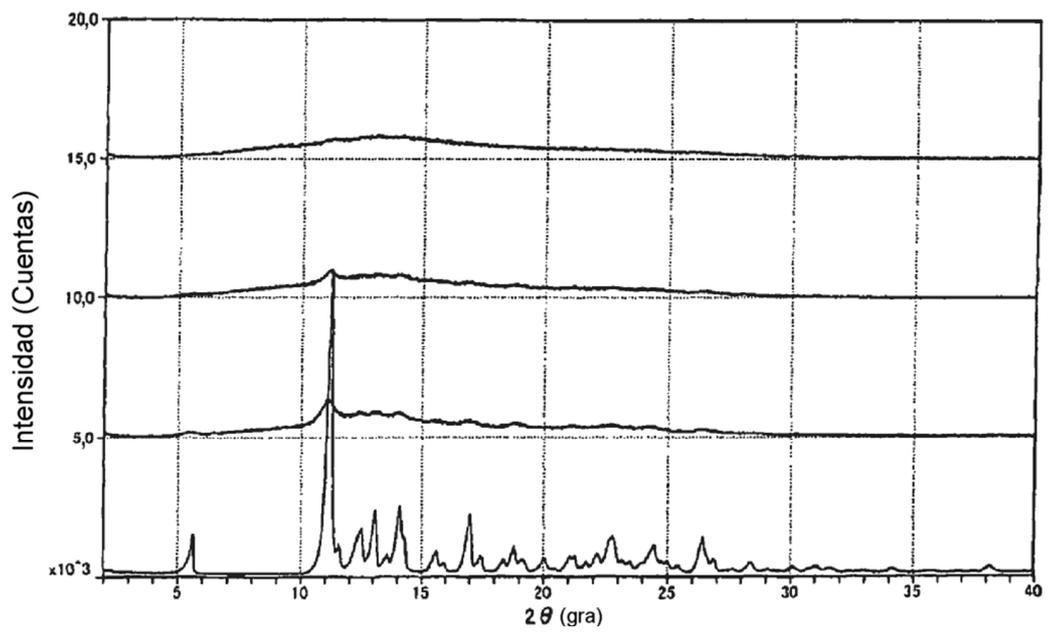


Fig.2

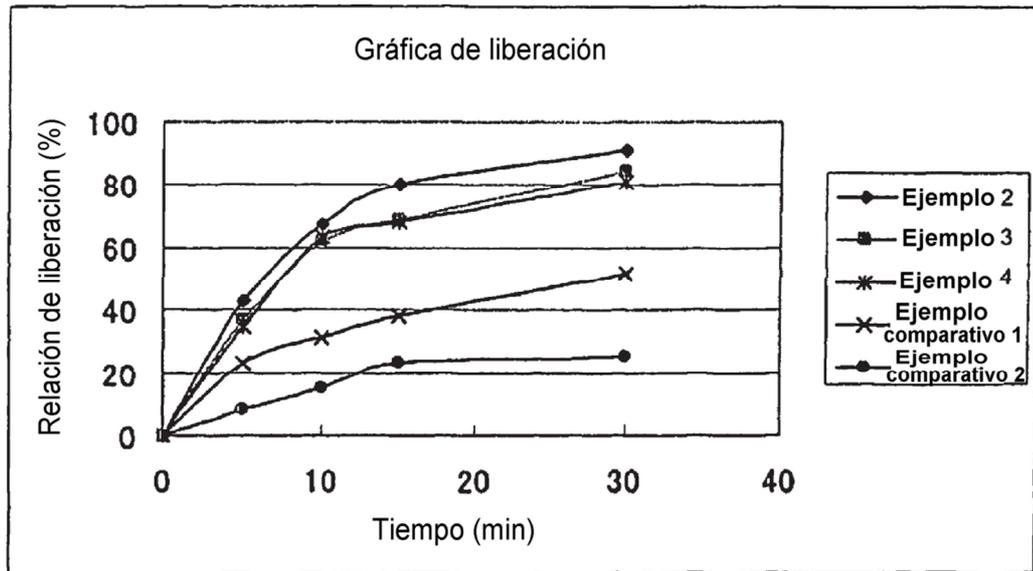


Fig.3